E 2159

R

REFERATIVĂ

10 4

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil : farm. dr. I. POPA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STĂNESCU,
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI :

Farm. col. C. APREOTESEI, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. L. ENESCU (Iaşi), farm. EMILIA FĂINIŞ, farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU-STOIAN, farm. V. IONESCU, prof. L. MARTONFY (Tg. Mureş), prof. AL. MAVRODIN, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, conf. E. PUŞCARU, farm. T. STAN

1

ianuarie 1962

EDITURA MEDICALĂ

IN ATENȚIA CITITORILOR REVISTEI

Societatea științelor medicale, prin Editura medicală, tipărește anual un număr de 18 reviste.

Pentru a vă asigura întreaga colecție a revistelor care vă interesează abonați-vă din timp, respectind termenele arătate în tabelul de mai jos, deoarece revistele se tipăresc în funcție de numărul de abonamente.

Abonamentele se fac prin oficiile poștale, factorii poștali, precum și prin difuzorii voluntari din institute, centre și unități sanitare.

Orice reclamații pentru neprimirea la timp a publicațiilor se adresează Ministerului Transporturilor și Telecomunicațiilor, Direcția generală a poștei și telecomunicațiilor, Palatul C.F.R., București.

Nr. crt.	Denumirea publicației	Numărul aparițiilor anuale	Preț de abonamente			Prețul unui exemplar
			3 luni	6 luni	12 luni	
1	Chirurgia	6	—	24	48	8
2	Dermato-venerologia	6	—	30	60	10
3	Farmacia	12	18	36	72	6
4	Fiziologia normală și patologică	6	—	36	72	12
5	Ftiziologia	6	—	24	48	8
6	Igiena	6	—	15	30	5
7	Medicina internă	12	27	54	108	9
8	Microbiologia, parazitologia, epidemiologia	6	—	15	30	5
9	Morfologia normală și patologică	4	—	24	48	12
10	Munca sanitară	12	9	18	36	3
11	Neurologia, psihiatria, neurochirurgia	6	—	36	72	12
12	Obstetrica și ginecologia	6	—	24	48	8
13	Oftalmologia	4	—	20	40	10
14	Oto-rino-laringologia	4	—	20	40	10
15	Pediatria	6	—	21	42	7
16	Spitalul	4	—	16	32	8
17	Stomatologia	4	—	16	32	8
18	Viața medicală	24	30	60	120	5

Comanda pentru nr. 1 al revistelor se face pînă la data de 18 decembrie a anului anterior. Pentru celelalte numere se face la 18 ale celei de-a doua luni anterioare apariției numărului de revistă respectiv.

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI
Str. Aristide Briand nr. 7
Telefon 16.48.89

1
MŰSZAKI KÖNYVTÁR ... 1883

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 1 IANUARIE 1962

Sulfonamide diuretice

Farm. dr. **I. Popa** (Facultatea de farmacie, București), farm. **A. Labud,** dr. **Edith Birtler** (Oficiul farmaceutic regional, Hunedoara).

Într-un referat general, publicat anterior (22), unul dintre noi a făcut mențiunea că prezența de grupări sulfonamidice, pe nucleul benzenic sau pe un nucleu heterociclic, conduce la compuși cu alte activități terapeutice cum ar fi acțiunea hipoglicemiantă, diuretică sau de întîrziere a eliminării unor medicamente.

Referatul actual este o privire de ansamblu asupra medicamentelor cu grupări sulfonamidice, care prezintă o acțiune diuretică și, în cele mai multe cazuri, saluretică.

În stadiul actual al terapeuticii, o acțiune diuretică poate fi realizată prin (12):

1. Substanțe cu acțiune inhibitoare asupra resorbției în tubuli (derivați purinici, mercuriali, inhibitori ai anhidrazei carbonice, saluretice și alte substanțe cu acțiune inhibitoare asupra resorbției în tubuli).
2. Schimbători de ioni.
3. Preparate cu potasiu și uree, care acționează diuretic.
4. Droguri cu acțiune diuretică.

După introducerea sulfanilamidei în terapeutică, în anul 1940 s-a observat că în urma administrării acesteia, se produceau tulburări ale bilanțului acidobazic. Acest fapt a putut fi explicat, prin existența în eritrocite, ca și în corticala renală, a unei enzime, care catalizează hidratarea bioxidului de carbon și se numește anhidraza carbonică. Această enzimă se găsește și în alte organe.

Anhidraza carbonică catalizează hidratarea bioxidului de carbon, cu formare de acid carbonic: $CO_2 + H_2O \rightleftarrows CO_3H_2$.

Acidul carbonic rezultat disociază în H^+ și CO_3H^-. Ionii de H^+, foarte mobili, difuzează în lumenul tubilor contorți, unde sînt schimbați cu ionii de Na^+, care trec în celulă, se combină cu ionul CO_3H^- și de unde este reluat în circuit, sub formă de CO_3HNa.

După cum se știe, volumul ca și compoziția urinii sînt determinate de: filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară și secreția tubulară. Pro-

dusele metabolismului, ca și excesul unora, apar în filtratul glomerular și sînt reabsorbite, incomplet, de către tubii renali; unele dintre acestea pot fi secretate de celulele tubulare renale, în urina tubulară și pot părăsi organismul.

Anhidraza carbonică este un reglator al metabolismului bicarbonaților în rinichi, al umorii apoase oculare, creier, stomac etc.

În modul arătat mai sus avem disponibili ioni de H^+, care comunică urinii o aciditate mai mult sau mai puțin pronunțată. În realitate însă, nu este vorba propriu-zis de o aciditate datorită ionilor de hidrogen, ci de o modificare a sistemelor tampon urinare, prin transformarea fosfatului disodic PO_4HNa_2 în fosfat monosodic PO_4H_2Na, așa că ionii de Na^+ vor fi readuși în lichidul extracelular ca CO_3HNa. Prin urmare, aciditatea urinară titrabilă se datorește tocmai modificării sistemului tampon de fosfați.

Acest schimb poate fi privit ca un mecanism de schimb H^+—Na^+.

Cu ionii de H^+ reacționează și amoniacul secretat de celulele tubului și astfel, se debarasează organismul de ioni de H^+ și amoniac (sub formă de sare de amoniu).

Cînd anhidraza carbonică este blocată de către sulfanilamidă, se inhibă schimbul între H^+ și Na^+ și urina va conține mai mult Na^+ pentru eliminare. O dată cu acest fenomen, se limitează și reabsorbția bicarbonatului, așa că acesta apare în urină; la acest schimb osmotic, se adaugă și apa. Ca urmare a acestui fapt, urina devine puternic alcalină, iar în organism se instaurează o ușoară acidoză.

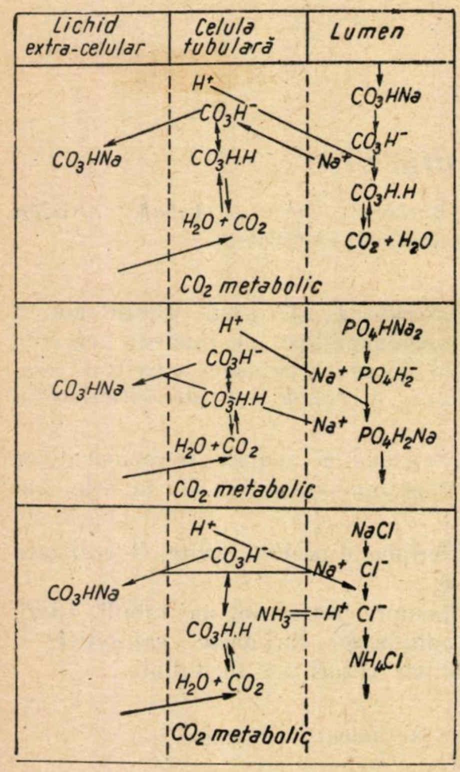


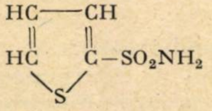
Fig. 1

Prin inhibarea anhidrazei carbonice, se elimină alături de ioni de Na^+ și o cantitate mărită de ioni de K^+, ca urmare a reducerii secreției de ioni H^+.

Substituirea în molecula sulfanilamidei, la azotul amidic, duce la compuși inactivi față de anhidraza carbonică. De asemenea, s-a putut constata că N_2-acetilaminobenzensulfonamida, care este inactivă ca bacteriostatic, prezintă proprietăți inhibitoare față de anhidraza carbonică. De aici, rezultă concluzia că gruparea sulfonamidică liberă este absolut necesară acțiunii de inhibare a acestei enzime.

În urma acestor observații, a început sintetizarea de noi sulfonamide, care să aibe o acțiune inhibitoare asupra anhidrazei carbonice.

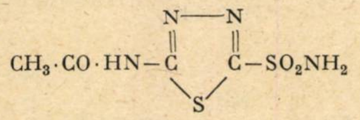
S-a constatat că tiofen-2-sulfonamida :



(I)

avea o acțiune inhibitoare mai pronunțată, decît a sulfanilamidei.

Roblin și colaboratorii au sintetizat, în 1950, compusul 2-acetilamino-1, 3,4-tiodiazol-5-sulfonamida, numită acetazolamida, care s-a dovedit a avea o acțiune diuretică marcată :



(II)

Ulterior, s-a putut dovedi că un mare număr de substanțe, avînd gruparea sulfonamidică grefată pe un nucleu benzenic alături de clor și, îndeosebi, pe nuclei heterociclici, sînt inhibitori ai anhidrazei carbonice.

S-a mai putut constata că, inhibitorul anhidrazei carbonice, după un oarecare timp, nu mare, are potențialul inițial, activitatea sa reducîndu-se, de cele mai multe ori, după 2—3 zile. Aceasta se datorește faptului că organismul își reface, în continuare, pierderile de bicarbonat și devine refractar la diuretic, pînă ce schimbul de substanțe se reface după acidoză. De aceea, se face un tratament intermitent cu astfel de medicamente.

În cuprinsul referatului privind sulfonamidele antidiabetice, am arătat că mărirea dozei nu duce la accentuarea acțiunii, ci mărește pericolul șocului hipoglicemic. La acest grup de substanțe, cu acțiune diuretică, este caracteristică acțiunea lor zisă „autolimitantă" (3). S-a observat că după instalarea acidozei sanguine, o mărire a dozelor de medicament nu duce la o acidoză mai pronunțată.

Acești compuși sînt folosiți în tratamentul edemelor cardiace, cardiorenale, hepatice, neurohormonale, sindromul premenstrual, toxemia gravidică. Unii dintre compuși sînt folosiți în cazurile de glaucom și, mai puțin, ca anticonvulsivanți (14), pe cînd alții arată o ușoară acțiune hipotensivă.

Astăzi numărul medicamentelor diuretice, din clasa sulfonamidelor, este destul de mare.

După cum gruparea sulfonamidică este grefată pe un nucleu benzenic sau heterociclic, alături de alți substituienți, se poate face o clasificare a sulfonamidelor diuretice, avînd în vedere nucleul de bază : tiodiazolic, benzenic, benzotiodiazolic, chinazolonic sau tiofenic.

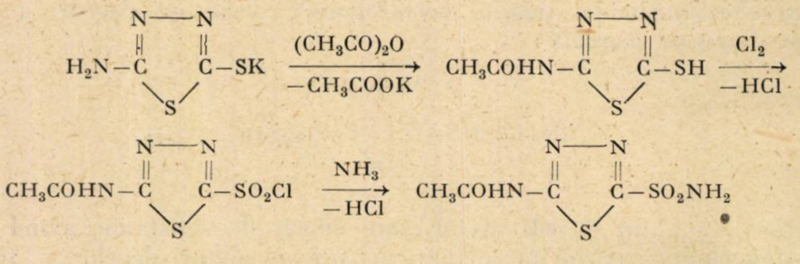
Descrierea și proprietățile principalilor compuși, în acest referat, se va face după această clasificare.

A. *Sulfonamide cu nucleu tiodiazolic*

Tipul acestor compuși este acetazolamida (I). Acțiunea farmacodinamică a acestora se caracterizează printr-o mărire a volumului urinar, avînd un conținut ridicat de ioni : Na^+, CO_3H^- și K^+ ; urina devine alcalină.

Acetazolamida (I) este cunoscută în comerț, sub numele de diamox și fonurit. Produsul romînesc se numește diuramid și a fost realizat, în 1956.

Sinteza totală a acetazolamidei constă în condensarea tiosemicarbazidei cu sulfura de carbon, în mediul de KOH alcoolic, cînd se formează sarea de potasiu a acidului tiosemicarbaziddítiocarbonic; acesta din urmă, prin încălzire la 140°, se ciclizează dînd 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiodiazol; fazele finale constau în reacțiile de acetilare, oxidare cu clor și amidare.



Diuramidul este o pulbere microcristalină, albă sau slab gălbuie, fără miros, cu p.t. 256—259° (cu descompunere). Este greu solubil în apă (0,05%), ceva mai solubil în apă caldă, greu solubil în etanol, solubil în acetonă (0,5%), solubil în soluție de hidroxizi alcalini și amoniac, cu formarea unei sări nestabile la cald. Pentru acest motiv, soluțiile de diuramid se sterilizează numai prin filtrare.

Pentru identificarea chimică a diuramidului, unele farmacopee recomandă următoarea reacție: la circa 100 mg substanță dizolvată în 5 ml NaOH 10%, se adaugă 5 ml soluție, conținînd 50 mg clorhidrat de hidroxilamină și 25 mg sulfat de cupru anhidru. Se amestecă și se încălzește soluția galbenă, pe baia de apă, timp de 5 minute; se produce o colorație galbenă strălucitoare, limpede (7).

Determinarea cantitativă se bazează pe faptul că acetazolamida (diuramid) este o substanță cu caracter slab acid și ea poate fi efectuată în mediul neapos. Ca solvent al produsului (circa 0,10 g) se utilizează etilendiamina (20 ml) (20) sau acetona-apă 1 : 1 (50 ml) (27) și se titrează cu CH_3ONa 0,1 n, în prezența indicatorului albastru de timol 0,1% (5 picături).

$$1 \text{ ml } CH_3OH \ 0{,}1 \text{ n} = 0{,}0111 \text{ g } C_4H_6N_4O_3S_2 .$$

Dozarea poate fi făcută și în mediu de piridină anhidră (30 ml) utilizînd ca indicator azovioletul, virajul fiind de la albastru-violet, la albastru (15).

În cele mai multe cazuri, pentru dozarea acetazolamidei, se aplică spectrofotometria în ultraviolet.

Unica acțiune a diuramidului este aceea de a inhiba anhidraza carbonică și, prin aceasta, el este un medicament foarte specific (19).

Diuramidul antrenează potasiul, în cantități foarte mici; el mărește excreția ionului de clor.

În ceea ce privește acțiunea sa în tratamentul glaucomului, se pare că ea s-ar datora unei diminuări a fluxului umoral la ochi (diminuarea secreției apoase); în această privință, el diferă de miotice, care acționează

în sensul evacuării umorii (19). Diuramidul, asociat cu miotice, prezintă o acțiune sinergică.

În tratament, el se administrează, de obicei, singur, fără a fi nevoie simultan de diuretice mercuriale.

În tratamentul cu diuramid, dozele administrate sînt în funcție de starea bolnavului.

În general, se ține seama de următoarea schemă:

— În insuficiența cardiacă: 250 mg de 3 ori/zi, timp de 4—5 zile, repaus 3—5 zile și apoi tratament de întreținere cu 1 comprimat/zi.

Dacă după primele zile de administrare nu se obțin rezultate, se întrerupe tratamentul.

La copii: 5—7 mg/kilocorp, repartizate în 4 doze/24 de ore.

— În epilepsie: doze fracționate, variind între 375—1 000 mg/zi.

— În glaucomul acut și secundar: 250 mg la 6 ore; în cazuri grave, 2—3 comprimate/zi și se continuă cu 125—250 mg la 6 ore.

— În toxemia gravidică, edeme de altă natură: 250—375 mg/zi.

La doze mari, peste 1—1,5 g, apar fenomene secundare manifestate prin somnolență, oboseală, parestezii, irascibilitate, tulburări gastrointestinale și poliurie, însoțită de polidipsie. Aceste fenomene dispar la întreruperea tratamentului.

Produsul este contraindicat în: stările de acidoză, boala Addison, toate tipurile de insuficiență suprarenală, insuficiențe hepatice grave și intoleranță la sulfonamide. La persoane în vîrstă, diuramidul poate provoca aplazia măduvei spinării. Bătrînilor, ca și bolnavilor cu ciroză hepatică, trebuie să li se acorde o mai mare atenție, în tratamentul cu acest medicament.

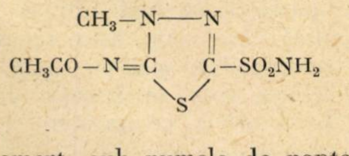
Acetazolamida se va administra cu multă prudență, în cazurile în care există o oligurie, căci ea poate precipita sub formă de cristale, la nivelul tubilor renali, producînd, în acest fel, sindromul de tub distal, pînă la anurie. Clinic, s-a observat colica uretrală și formarea de calculi renali. S-a putut demonstra, pe șobolani, că acetazolamida poate induce formarea calculilor renali (24).

Diuramidul se absoarbe ușor din tractul gastrointestinal. După 2 ore, se ajunge la concentrația plasmatică maximă, apoi nivelul scade. Prezintă o concentrație mai mare în hematii, decît în lichidul extracelular. Diuramidul se elimină repede prin rinichi, înregistrîndu-se în urină, după 8—12 ore, circa 80% din doza administrată. Excreția calciului pare să fie crescută, iar cea de magneziu scăzută (24).

O doză este activă timp de 6—8 ore. Diuramidul nu are valoare în tratamentul edemelor nefrotice (nefrită).

Comprimate a 250 mg. Conservarea se face în condiții normale.

Metazolamida (III), 5-acetilimino-4-metil, 2,1,3,4-tiodiazolin-2-sulfonamida, cu formula chimică:

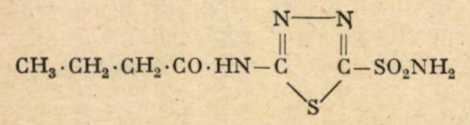
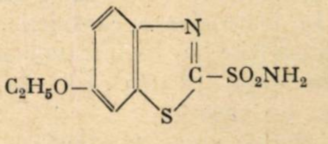


(III)

este cunoscută, în comerț, sub numele de naptazan. Ea acționează, de asemenea, ca un inhibitor al anhidrazei carbonice. Reduce formarea lichidului

apos în glaucom. Literatura afirmă că metazolamida este mai efectivă, în unele cazuri, decît acetazolamida; nu se poate spune că este superioară acesteia din urmă (1).

Butamida (IV) SKF. 4 965 nu este folosită în țara noastră. Butamida nu trebuie confundată cu produsul romînesc butamid (reumazol+amidopirină) (17).


(IV)

(V)

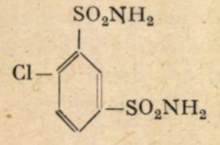
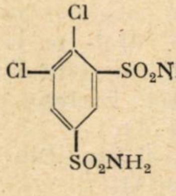
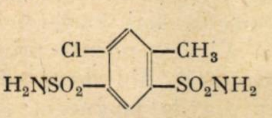
Etoxzolamida, (V), cardrase, 2-etoxi-6-bezotiazolsulfonamida se poate încadra la granița compușilor cu nucleu tiodiazolic și nucleu benzenic. Ea are o acțiune mai puternică decît acetazolamida, însă produce unele deranjamente gastrointestinale (24).

B. *Sulfonamide cu nucleu benzenic*

În această grupă se încadrează produșii care au cîte două grupări sulfonamidice, alături de unul sau doi atomi de clor; alții, pe lîngă acești substituenți, mai posedă și o grupare $—NH_2$ sau $—CH_3$.

S-a observat că prezența halogenului, a grupării amino sau aminosubstituită mărește acțiunea diuretică.

Haftulan. Diureticum 2 822, 4-clorbenzen-1,3-disulfonamida (VI) se încadrează în clasa salureticelor. Doza zilnică: 250—500 mg. Acțiunea sa începe după 2 ore și are o durată pînă la 12 ore. Este indicat în edeme de diferite origini, ca: edemul cardiac; edemul gravidelor; edemul premenstrual; edemul și ascita hepaticilor; hipertonie. Are aceleași contraindicații ca și ale altor saluretice. Comprimate a 200 mg.

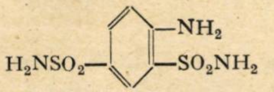

(VI)

(VII)

(VIII)

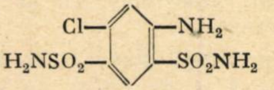
1,3-disulfamil-4,5-diclorobenzen (VII) a intrat în terapeutică în 1958. Nume comerciale: daranid, diclorfenamid. Acționează, atît ca diuretic, cît și ca reducător al tensiunii intraoculare în glaucom. Datorită faptului că prin diureza provocată sînt unele pierderi de ioni Cl^- și ioni CO_3H^-, nu se instaurează o acidoză metabolică, așa cum este cazul unor medicamente din această clasă (2). Este recomandat, mai cu seamă, în glaucom. Doza în care produsul se administrează, este în funcție de starea bolnavului. Doza este de 25—100 mg, 1—3 ori/zi, comprimate a 50 mg.

Tot din această clasă amintim:

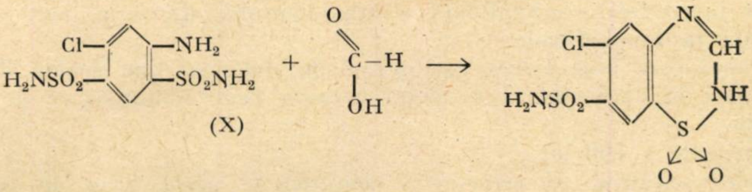
5-cloro-2,4-disulfamiltoluen (VIII), nume comercial — disamid.

2,4-disulfanilanilina (IX) ; 5-cloro-2,4-disulfanilanilină (X), nume comercial — salamid. Prin acetilarea aminei, se exaltă încă activitatea produsului.

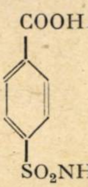

(IX)

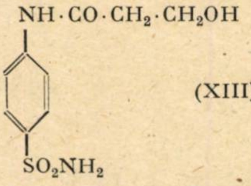

(X)

Salamidul, prin comportarea sa chimică, a deschis drum liber unei noi grupe de sulfonamide inhibitoare ale anhidrazei carbonice. Prin încălzirea produsului cu acid formic, pentru prepararea derivatului formilat, el se ciclizează cu formarea unui heterociclu, benzotiodiazina ; se obține, în acest mod, clorotiazida :

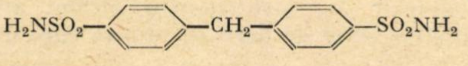

(XI)

Mai puțină importanță prezintă compușii : p-carboxibenzensulfonamida (XII), nume comercial — dirnat și p-sulfamilhidroxietil-2-carbanilat (XIII), W 1 548, nume comercial — sulocarbilat.

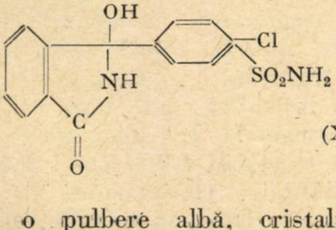

(XII)


(XIII)

În compusul numit nirexon (XIV), difenilmetan-4,4'-disulfonamid, întîlnim doi nuclei benzenici, cu cîte o grupare sulfonamidică, uniți între ei, în poziția 4,4', printr-un metilen.


(XIV)

Clortalidonul, 1-oxo-3(3'sulfamil-4'-clorfenil)-3-hidroxoisoindolin (XV), nume comercial — hygroton, poate fi considerat ca un derivat isoindolinic al o-clorbenzensulfonamidei :


(XV)

Clortalidonul este o pulbere albă, cristalină, care se topește la 224—226° (cu descompunere). Destul de solubil în apă, solubil în soluții de hidroxizi alcalini și carbonat de sodiu.

Este un diuretic cu acțiune de durată, echilibrată, bine suportată de către bolnav (fără eliminare bruscă de apă). Este indicat în edemul cardiac, hepatic și renal, hipertonie, ca și pentru drenaj, în carcinomul peritoneal și în edemele trofice.

Deoarece produsul duce la o eliminare a ionului de K^+, se va administra zilnic 2—4 g de citrat de potasiu și clorură de potasiu, pentru a menține în organism concentrația necesară de potasiu.

Eliminarea de potasiu poate provoca perturbări :

— dacă există o tendință la hipokaliemie ca și la cirotici ;

— la continuarea tratamentului, după dispariția edemelor ;

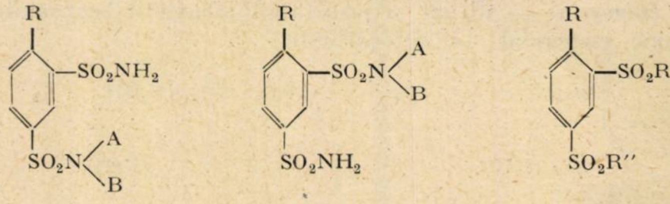
— dacă se menține un regim declorurat în absența edemelor, cum este cazul în hipertonii ;

— la instituirea concomitentă a tratamentului digitalic, care sensibilizează inima la hipokaliemie.

Produsul este bine tolerat de organism, dacă se ține seama de posibilitatea unei hipokaliemii și se evită aceasta prin administrare de săruri de potasiu.

Comprimate a 100 mg.

Încheiem, arătînd că cercetările continuă în acest grup de compuși. Astfel Petrov și colaboratorii (21) au sintetizat produși derivînd de la :



în care : $R' = R'' = Cl$;
$R = Me$; $R' = Cl$ $R'' = F$;
$R = Me$; $R' = NH_2$; $R'' = —NH·Me$.

C. *Sulfonamide cu nucleu benzotiodiazinic*

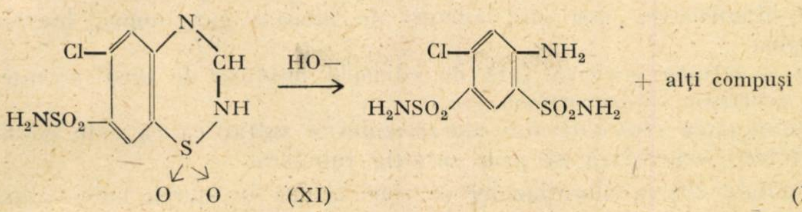
Majoritatea sulfonamidelor diuretice aparțin acestei grupe. Prin substituiri la C—3, s-au obținut o serie de derivați, dintre care unii s-au dovedit a fi foarte activi.

Diureticii, derivînd de la benzotiodiazină, au proprietatea de a potența activitatea medicamentelor hipotensive, fără ca ei, în sine, să aibă această proprietate.

Clorotiazida (X), 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4,-benzotiodiazin-1,1-dioxid este cunoscută în comerț sub următoarele denumiri : clotride, diuril, diurilix, haudrin, saluric, chlorazide, diutrid, miuril, salisan, urinex, ehydrid, flumen, naturil, niagarim, warduzide.

Este o pulbere albă, cristalină, p.t. circa 355° (cu descompunere). Ușor solubilă în dimetilformamidă 1/9, mai greu în piridină 1/150, metanol 1/350, acetonă 1/300 și etanol 1/500 (6). Practic, insolubilă în eter, benzen și cloroform. Solubilitatea clorotiazidei, în apă sau acizi diluați, este de aproximativ 0,2 mg/ml. Este solubilă în soluții alcaline (mai mult de 1 g se dizolvă în 10 ml NaOH 1 N). Este un acid bibazic, $pK_1 = 6,7$ și $pK_2 = 9,5$.

Soluțiile alcaline de clorotiazidă, la temperatura camerei sau temperatură ridicată, se descompun din cauza hidrolizei, avînd ca urmare deschiderea nucleului eterociclic :



(XI) (X)

Sarea sa de sodiu se poate prepara și conserva sub formă de pulbere. Dacă se dizolvă 0,5 g sare sodică în 10 ml apă, se obține o soluție cu pH = 9,5.

Identificarea clorotiazidei se face prin punerea în evidență a sulfului din moleculă, sub formă de ion sulfat. Unele farmacopee (7) prevăd identificarea ei, prin absorbție în ultraviolet sau în infraroșu.

Pentru identificarea chimică, clorotiazida se supune hidrolizei și compusul aminat rezultat este diazotat și cuplat, după metoda Bratton-Marshall modificată (3).

Pentru dozare, se folosește următoarea metodă : circa 500 mg substanță, exact cîntărită, se dizolvă în 80 ml dimetilformamidă, evitînd prezența bioxidului de carbon din aer. După adăugare de soluție 1% albastru de timol, în dimetilformamidă, se titrează cu metoxid de sodiu, 0,1 n. Paralel se face și o probă martor, efectuîndu-se corecția, dacă este cazul.

$$1 \text{ ml } CH_3ONa\ 0,1\ n = 29,57 \text{ mg } C_7H_6ClN_3O_4S_2$$

Dozarea se poate face și în mediul de piridină anhidră, titrîndu-se cu CH_3ONa 0,1 n, în prezența indicatorului galben de alizarină R, virajul fiind de la violet-roșu, la violet (15).

Determinarea clorotiazidei se face, de obicei, prin aplicarea spectrofotometriei în ultraviolet (15,9,16).

Clorotiazida a fost introdusă, în terapie, în anul 1957 ; este larg folosită și considerată ca cel mai valoros diuretic (2).

Ea pare să fie mai mult un adevărat agent saluteic, prin aceea că ionii de Na^+ și Cl^- sînt eliminați în raport aproape egal. Pe lîngă eliminarea de ioni de Na^+ și Cl^-, se elimină și ioni K^+ ; excreția bicarbonatului este moderată. Acțiunea sa este considerată a fi de trei ori mai slabă decît a diuramidului.

Gruparea sulfamil, în poziție 7, pare să fie esențială în activitatea biologică (24).

Dacă clorotiazida este administrată pe o perioadă scurtă, ea produce o eliminare de ioni Na^+ în exces față de cea de Cl^- și K^+, pe cînd la o administrare pe o perioadă mai lungă, eliminarea de ioni Cl^- devine superioară celei de sodiu. În regimul declorurat, eliminarea ionului K^+ este mai accentuată.

Clorotiazida este activă chiar în prezența organomercurialilor ; adesea se asociază cu aceștia.

Medicamentul este indicat în cardiopatii decompensate cu edeme, afecțiuni vasculare-hipertensive, toxemie gravidică ca și în sindroame nefrotice, ciroze ascitice.

Manifestă o oarecare acțiune antihipertensivă și potențează alte medicamente hipotensive, cum sînt agenții de blocare ganglionici, hidralazina și reserpina.

Are o acțiune pozitivă față de edemele produse de medicamente sau steroizi (cortizon, hidrocortizon etc.).

Determinarea *clearance*-ului clorotiazidei a arătat că ea este eliminată, prin filtrare glomerulară și prin secreție tubulară.

În administrarea clorotiazidei se ține seama de starea bolnavului.

În tratament se ține seamă de următoarea schemă:

În edeme simple: 0,5—1 g; cazuri grave: 1,5—2 g, în două reprize.

— În toxemia gravidică: 0,5—1 g, timp de 4 zile sau mai mult.

— În sindroame nefrotice: 1, 1,5 g, chiar 2 g.

— În hepatite cu ascită: 0,5 g la 6 ore, timp de 5 zile, sub supravegherea medicului. Devine obligatorie administrarea de săruri de potasiu.

— În boala hipertensivă: 250—750 mg/zi, ajungîndu-se pînă la 1,5—2 g.

Dacă dozele uzuale sînt respectate, toxicitatea clorotiazidei este aproape nulă.

În cazul perturbării echilibrului ionic, aceasta se manifestă prin: uscăciunea gurii, somnolență, slăbiciune, apatie sau agitație, slăbiciune musculară, dureri și spasme musculare, hipotensiune, oligurie, anorexie, vomismente, tahicardie. Din această cauză, este nevoie ca periodic să se efectueze determinarea electroliților în plasmă, mai ales concentrația potasiului. Alcaloza hipocloremică apare rar. La hepatici, alcaloza hipocloremică se tratează prin administrarea de clorură de amoniu. Rara hipersensibilitate, care se observă, trece după întreruperea tratamentului. Produsul nu se va administra în timpul comei hepatice sau în iminența ei. Hipokaliemia poate avea consecințe grave la diverși cirotici, în tratamentul ajutător cu corticosteroizi sau ACTH, ca și la indivizii supuși unui regim hipoclorurat sever, ca și la diverși hipertensivi. Pentru acest motiv, se va administra, în cursul tratamentului, ionul de K^+, sub formă de KCl (2—6 g) *per os* în cașete, sau intravenos.

Recent s-a observat că clorotiazida poate avea proprietăți antidiuretice, în diabetul insipid.

În cazul tulburărilor renale continue, manifestate prin creșterea azotemiei, tratamentul va fi întrerupt.

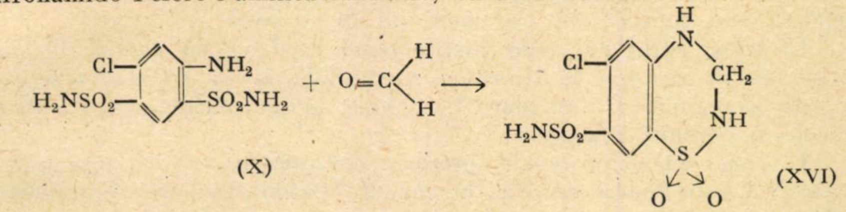
În general, produsul se administrează pînă la doza de 1 g/zi și, după obținerea rezultatului dorit, se continuă tratamentul cu doze reduse de 250 mg/zi. Luînd precauțiile necesare, medicamentul nu produce efecte secundare.

Produsul se poate administra și sub formă de sirop (suspensii cu *guma tragacanta)*.

Comprimate a 250 mg și 500 mg.

Hidroclorotiazida (XVI), 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiodiazin-1,1-dioxid este cunoscută în comerț sub denumirile de: hidrodiuril, esidrex, divaugan, dichlotride, hydrosaluric, néotride, néodiurésal. oretic, urodiazin. disalunil, direma, Su 5 879.

Produsul romînesc se numește nefrix. El se prepară prin condensarea 1,3-disulfonamido-4-cloro-6-aminobenzenului, cu formaldehida :



Este o substanță albă, cristalină, puțin solubilă în apă, solubilă în soluții alcaline. p.t. = 259°.

Din punct de vedere chimic, diferă de clorotiazidă prin lipsa unei duble legături în poziția 3, 4. Tocmai saturarea acestei duble legături duce la o creștere a activității de 10 ori față de aceea a cloratiazidei.

Din punctul de vedere al farmacodinamiei, hidroclorotiazida are o acțiune diuretică superioară clorotiazidei, acționînd ca un adevărat agent saluretic. Cercetările farmacologice și clinice au arătat că acțiunea acestor sulfonamide este aproape identică, însă efectul diuretic și saluretic este mai mare în cazul hidroclorotiazidei, așa cum se poate constata din tabelul I.

Tabelul I

	Creșterea în procente, față de martor, după administrare de :	
	clorotiazidă 1,5 g	hidroclorotiazidă 0,15 g
Cantitatea de urină	49	85
Eliminarea de Na	132	160
Eliminarea de cloruri	127	207
Eliminarea de K	45	47

Raportul de doze active, între aceste două medicamente, ar fi de 1 : 12.

Diureza duce la eliminarea de ioni Na^+ și Cl^-, în proporție aproape egală și mai puțin a ionilor K^+ și CO_3H^-. Excreția de CO_3H^- fiind redusă, nu se produce niciodată acidoză, iar riscurile de alcaloză sînt neglijabile. Acțiunea medicamentului este de o durată mai lungă.

Nefrixul se resoarbe foarte repede din traectul digestiv ; se distribuie în lichidul extracelular și nu se acumulează în eritrocite ca diuramidul (acetazolamida). Diureza se manifestă după absorbția medicamentului și are loc lent, ea fiind însoțită de o dispariție a edemelor.

Administrarea produsului se face în doze de 150—200 mg/zi, doze care reprezintă un efect maxim.

Principala cale de eliminare este rinichiul ; parțial, se elimină și prin bilă. Eliminarea se face prin procese de filtrare glomerulară și secreție tubulară. După 6 ore de la administrare, se elimină 50% din substanță : efectul medicamentului se observă pînă la 8—12 ore.

Nefrixul este utilizat în tratamentul edemelor, obezitate, sindrom premenstrual, toxemie gravidică, ca și a hipertensiunii. În cazul edemelor, se administrează timp de 5—6 zile cîte 200 mg nefrix, asociat sau nu cu diuretice mercuriale și se continuă cu un tratament de întreținere de 50—100 mg/zi.

Produsul s-a dovedit să aibă o eficacitate comparabilă cu aceea a diureticelor mercuriale, în tratamentul edemelor de origine cardiacă, renală, hepatică sau consecutivă tratamentului cu steroizi.

În tratamentul edemelor insuficienței cardiace cu nefrix, nu mai este nevoie să se recurgă la diuretice mercuriale și să se modereze restricția în sare a regimului alimentar. Este bine să se continue repausul, tonicardiacele și regimul alimentar.

În cazul edemelor renale, produsul trebuie utilizat cu prudență; eficacitatea sa este foarte redusă, în caz de leziuni tubulare. Tratamentul edemelor cirotice se va face sub o supraveghere biologică atentă, pentru a preveni un dezechilibru electrolitic generator de comă.

Pe lîngă acțiunea sa diuretică, nefrixul mai manifestă și o activitate hipotensivă, al cărei mecanism nu rezidă numai în depliția sodică. Este mult mai corect de a se vorbi de o acțiune antihipertensivă. Se consideră că acțiunea hipotensivă s-ar datora scăderii lichidului extracelular și, mai ales, volumului sanguin.

În general, tratamentele au o durată medie de o săptămînă, posologia rămînînd individuală și variind după indicațiile: în edemele cardiace 50—100 mg/zi; în obezitate 100—150 mg/zi; în hipertensiune 25—50 mg/zi.

Practic, produsul este lipsit de toxicitate acută. Astfel administrarea lui, *per os*, la șobolan, a arătat cum DL_{50} este superior lui 2,75/kg. Animalele supuse unei resorbții repetate de produs nu au arătat modificări histologice sau umorale. Ca și alți produși, el este contraindicat, în oligurie și anurie; prudență în afecțiunile hepatice progresive, insuficiență renală.

În tratamentul medical cu nefrix, se va avea în vedere riscul de:

— azotemie, prin lipsă de sare; de altfel este excepțională;

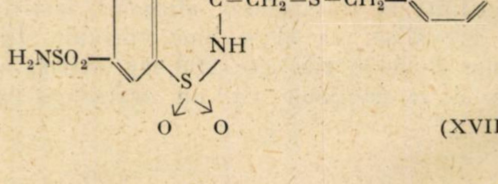
— hipokalemia, care trebuie sistematic prevenită, cu toate că tratamentul va fi prelungit sau va comporta doze mari; administrarea sistematică de clorură de potasiu va permite de a conduce astfel de tratamente, fără accidente.

Hidroclorotiazida poate fi asociată cu KCl (de exemplu: esidrex-K).

În cursul administrări nefrixului, pot apărea unele tulburări metabolice. S-a putut constata că hiperuricemia este mai marcată decît hipercreatinemia sau azotemia. Hiperazotemia este mai frecventă și mai pronunțată la cirotici. Dacă nivelul ureei sanguine crește imediat după începerea tratamentului, acesta ar fi un prognostic rău. La tratamente de lungă durată, mai cu seamă la hipertensivi cu diabet echilibrat, se poate produce a hiperglicemie, care însă dispare, prin întreruperea administrării medicamentului.

Comprimate a 25 mg.

Benztiazida (XVII), 3-benziltiometil-6-cloro-7-sulfonamid-1,2,4-benzotiodiazin-1,1-dioxid, nume comercial Fovane este un derivat al clorotiazidei, obținut prin substituirea la C—3.



(XVII)

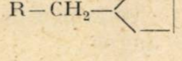
Se folosește în hipertensiunea ușoară și asociat cu alte medicamente, în cazuri grave (7). Este de 5—20 de ori mai activ decît clorotiazida.

De la hidroclorotiazidă, prin substituire la C—3, s-au obținut următorii compuși : R = nucleul hidroclorotiazidei :

R-CH_2-C_6H_5 3-benzilhidroclorotiazidă ;
R-$CHCl_2$ triclormetiazida *(Fluitran, Naqua, Esmarin)* ;
R-CH_2CH_3 3-etilhidroclorotiazidă *(Aethiazidum, Subtoman)* ;
R-$CH_2C_2H_5$ 3-propilhidroclorotiazidă (P. 104) ;
R-CH_2Cl clorometilhidroclorotiazidă (P. 102) ;
R-$CH_2CH(CH_3)$ 2 isobutilhidroclorotiazida *(Eunéphran, Tiabutazid, Saltucin)* ;
R-CH_2-C_5H_9 3-ciclopentilmetilhidroclorotiazidă (Navidrez).

Eunéphran-ul este un diuretic hidrosodic puternic, fiind activ în doze foarte mici (5 mg, 1—2 comprimate/zi), administrate discontinuu 2—3 zile pe săptămînă. Acțiunea sa favorizează eliminarea de apă și sodiu ; ea este rapidă, intensă și durabilă, ceea ce permite un tratament discontinuu. Inhibarea anhidrazei carbonice fiind slabă, eliminarea bicarbonatului rămîne foarte limitată.

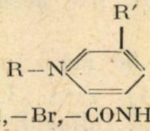
Navidrex-ul, 3-ciclopentilmetil-6-cloro-7-sulfamil-3,4 dihidro-1,2,4-benzotiodiazin-1,1-dioxid (XVIII).



(XVIII)

Acțiunea sa diuretică este mai puternică decît a hidroclorotiazidei, fiind de 100 de ori mai activ, diureza obținîndu-se cu o doză de 0,25—0,5 mg/zi. Doza de întreținere : 0,25—0,5 mg la 2—3 zile. Se asociază și cu medicația hipotensivă. La administrarea mai îndelungată a produsului, se recomandă asocierea lui cu o sare de potasiu.

La C—3 s-au făcut grefări și cu nucleul piridinic, substituit în poziția B, obținîndu-se compuși de tipul (25) :



$R' = -CH_3, -Cl, -Br, -CONH_2, -CON(C_2H_5)2$

și chiar cu izochinoleina (legătura la azot).

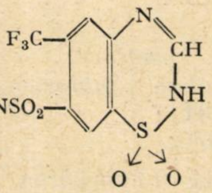
Apariția clorotiazidei și a dihidroderivatului ei, ca și rezultatele clinice obținute, au fost un stimulent pentru sintetizarea altor substanțe înrudite, care să aibă o acțiune superioară.

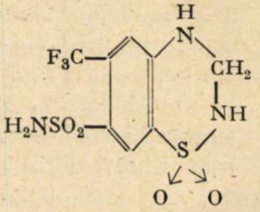
S-a putut observa că introducerea grupului trifluorometil, în substanțe din clasa fenotiazinei a potențat activitatea unor medicamente psihoterapice.

S-a încercat acest lucru și în clasa sulfonamidelor diuretice și medicamentul numit flumetiazidă, apărut în 1959, nu este altceva decît clorotiazida, în care clorul din poziția 6 este substituit, prin grupul trifluorometil.

Flumetiazida (XIX), 6-(trifluorometil)-1,2,4,-benzotiodiazin-7-sulfonamido-1,1-dioxid ; nume comercial : ademol, ademil. Flumetiazida este mai

activă decît clorotiazida, însă ea nu antrenează decît o slabă pierdere în ioni K^+. Este utilizată ca diuretic și antihipertensiv. Tablete a 500 mg.


(XIX)


(XX)

Hidroflumetiazida (XX) este numită și metilforiltiazidină. Nume comerciale : leodrine, saluron, rodiuran, olmagran, rontyl, hydrenox. Este 3,4-dihidro-7-sulfamil-6-trifluorometil-1,2,4-benzotiodiazin-1,1-dioxid. Diferă de flumetiazidă prin lipsa unei duble legături.

Activitatea sa diuretică este de 10—20 de ori mai puternică decît a clorotiazidei. Are aproape aceeași eficacitate ca dihidroclorotiazida, însă provoacă o pierdere mai mică în potasiu.

Diureza provocată este maximă în cursul primelor 10 ore și are o durată de 12—18 ore.

Hidroflumetiazida are indicații în :

— cardiologie, mai cu seamă în tratamentul edemelor cardiace și cardiorenale, hipertensiunea arterială și angor ;

— hepatologie, în cazul edemelor cirotice de etiologie alcoolică ; este recomandată adăugarea la regimul alimentar a unei sări de potasiu, care înlătură riscul unei deplіții potasice, generatoare a comei.

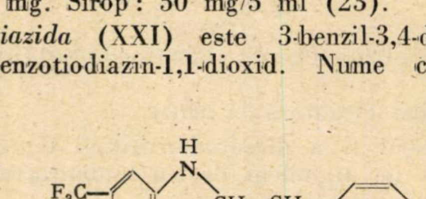
— endocrinologie : edeme neurohormonale, sindromul premenstrual, edeme de menopauză, edeme ale terapiei hormonale ;

— obstetrică : toxemia gravidică.

În acest grup de diuretice, toxicitatea hidroflumetiazidei este ceva mai slabă ; produsul este bine tolerat. Are aceleași contraindicații ca și hidroclorotiazida.

Tablete a 50 mg. Sirop : 50 mg/5 ml (23).

Benzhidroflumetiazida (XXI) este 3-benzil-3,4-dihidro-6-trifluorometil-7-sulfonamido-1,2,4-benzotiodiazin-1,1-dioxid. Nume comerciale : naturetin, repicin.


(XXI)

Se afirmă că ar avea o activitate de circa 100 de ori mai mare decît a clorotiazidei. Este indicat, în special, în stările de hipertensiune. Tablete a 2,5 mg și 5 mg.

În ultimul timp, diureticele din această grupă au început să fie utilizate în tratamentul hipertensiunii. Pe baza observațiilor clinice (11), s-au stabilit dozele zilnice în mg pentru compușii:

Denumirea	Doza zilnică (în mg)
— Clorotiazida	500—1 500
— Hidroclorotiazida	50— 150
— Flumetiazida	500—1 500
— Hidroflumetiazida	50— 150
— Benzhidroflumetiazida	5— 15
— Triclormetiazida	4— 12
— Metilclortiazida	5— 10
— Benztiazida	50— 150

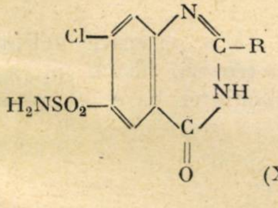
Acești compuși au o acțiune moderată hipotensivă, chiar dacă nu este edem.

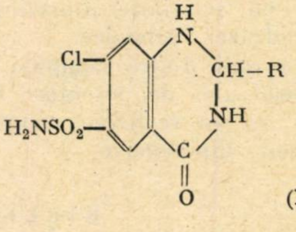
Administrarea diureticelor din acest grup poate provoca o serie de simptome, care nu sînt frecvente și în mod obișnuit fără gravitate. Se semnalează tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, diaree, ușoară durere abdominală), gust neplăcut, slăbiciune; tulburarea electrolitică se poate datori creșterii ureei sau scăderii concentrației ionilor de potasiu. Idiosincrazia față de aceste medicamente se manifestă prin: anemie, leucopenie, trombocitopenie (cu sau fără purpură), manifestări cutanate (dermatite, purpură — fără trombocitopenie).

O suplimentare de săruri de potasiu (clorură, citrat, acetat, bicarbonat) se administrează în cazuri de: hipokalemie persistentă, terapie concomitentă cu digitala, pierdere excesivă sau deficit de ioni K^+, care se pot datora: vomitării, diareei sau ambelor, stării febrile acute, stării postoperatorii, insuficienței renale (numai în unele cazuri), debilității.

D. *Sulfonamide cu nucleu chinazolonic*

Recent au fost sintetizați derivați sulfonamidici ai chinazolonei (XXII) și ai dihidrochinazolonei (XXIII), respectiv: 6-cloro-7-sulfamil-4(3H)-chinazolinon și 6-cloro-7-sulfamil-1,2,3,4,-tetrahidrochinazolinon (14, 10).


(XXII)


(XXIII)

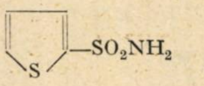
Derivați din această grupă se găsesc în experimentare clinică și par a avea proprietăți interesante (14). Nu sînt încă puși în consum.

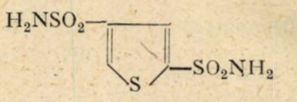
E. *Sulfonamide cu nucleu tiofenic*

S-a amintit la începutul referatului că tiofen-2-sulfonamida (I) este un inhibitor al anhidrazei carbonice, mai puternic decît sulfanilamida.

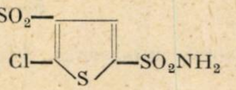
O serie de cercetări recente (4,5) au fost efectuate asupra derivaților substituiți în poziția 2 sau 5, ca și a acelora substituiți în 3 sau 4.

S-a putut constata că introducerea unui al doilea radical sulfonamidic în poziția 4 în molecula de tiofen-2-sulfonamidă micșorează considerabil toxicitatea dar, în același timp, îi mărește acțiunea diuretică.

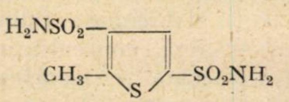

(XXIV)


(XXV)

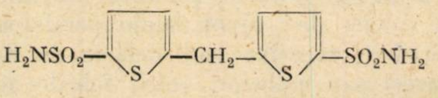
Introducerea unui atom de clor, în poziția 5 a acestei sulfonamide, tinde să-i mărească activitatea diuretică și saluretică dar, în același timp, se mărește simțitor și toxicitatea (4) (XXVI).


(XXVI)

Activ s-a arătat și compusul disulfonamidic, care are o grupare metil în poziția 5, respectiv metil-5-disulfonamido-2,4-tiofen :


(XXVII)

Studiul comparativ al disulfonamido-2-ditienilmetanului (4) :


(XXVIII)

a arătat că acest compus este mai puțin activ decît omologul său, din seria benzenică.

Pînă în prezent, acești compuși disulfonamidici ai tiofenului nu au fost experimentați clinic.

★

Astăzi, terapeutica dispune de un număr destul de mare de compuși sulfonamidici cu activitate diuretică și saluretică și care se bazează pe inhibarea anhidrazei carbonice.

Cum însă unii dintre compuși manifestă și o oarecare acțiune hipotensivă, dar mai ales de potențare a unor hipotensivi, ne-am putea aștepta ca, în viitor, să se realizeze compuși sulfonamidici care să prezinte cu adevărat însușiri hipotensive.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — *Amer. J. Pharm.*, 1960, nr. 2, p. 56.
2. * * * — *Amer. J. Pharm.*, 1959, nr. 2, p. 71.
3. BRATTON A. C. și MARSHALL E. K. — *J. biol. Chem.*, 1939, nr. 128, p. 537.
4. BUZAS A., FROSSARD J., TESTE J. — *Ann. pharm. franç.*, 1961, nr. 6, p. 449—457.
5. BUZAS A., TESTE J. — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, p. 793—803.
6. CHARNICKI, WALTER F., BACHER F. A., STEWART A., FREEMAN și DONALD H., DECESARE — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1959, vol. 48, nr. 11, p. 656.
7. * * * — Farmacopeea Statelor Unite, 1960, ed. a XVI-a.
8. * * * — *France. Pharm.*, 1961, vol. XIV, nr. 4, p. 267.

9. FERRARI G., MARCON E. — *Bull. chim. farm.*, 1958, nr. 97, p. 385—388.
10. FRIED RUDOLF — *Arzneimittel Forsch.*, 1961, vol. XI, nr. 2, p. 106—108.
11. GIFFORD, RAY W.-jr. — *J. Amer. med. Ass.*, 1961, vol. 177, nr. 1, p. 140—141.
12. HELWIG B. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1960, vol. 100, nr. 46.
13. * * * — Informare medicală, 9—11.III.1961 a Direcției generale a industriei de medicamente.
14. LAPIÈRE C. L. — *Farmaco.*, 1960, nr. 9, p. 556—565.
15. KRÁCMAR J. și VACEK J. — *Čsl. Farm.*, 1960, nr. 9 (10), p. 497—502.
16. MARCISZEWSKI H. — *Chem.anal. Warsaw.*, 1960, nr. 5, p. 617—624.
17. * * * — Medicamente romînești, editat de Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale și Ministerul Industriei Petrolului și Chimiei, 1960.
18. MILLER O., DESSERT H., ROBLIN O. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1950, nr. 72, p. 4 893.
19. OȚELEANU D. și STĂNESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, vol. II, Editura medicală, București, 1961, p. 202.
20. PALA G. — *Farmaco.*, 1956, vol. XI, nr. 4, p. 395.
21. PETROV V., STEPHENSON O., WILD A. M. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1960, nr. 12, p. 705—719.
22. POPA I. — *Farmacia (București)*, 1961, nr. 5, p. 257—265.
23. * * * — *Prod. pharma.*, vol. XV, iunie, 1960.
24. * * * — Progress in drug research, vol. II, Ed. Birkhäuser, Basel, 1960,
25. RAFFA L., DI BELLA M., MELEGARI M., VAMPA G. — *Farmaco*, 1961 nr. 1, p. 3—13.
26. * * * — *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1961, vol. 99, nr. 11, p. 205.
27. SIMINOVICI R., STOIANOVICI M., IOAN C. — *Revista de chimie*, 1960, vol. XI, nr. 10, p. 591—592.

Articol intrat în redacție la 12.VI.1961.

Indicele de clasificare: 615.778.25-017.61

И. Попа, А. Лабуд, Эдит Биртлер — МОЧЕГОННЫЕ СУЛЬФОНАМИДЫ

I. Popa, A. Labud, Edith Birtler — SULFONAMIDES DIURÉTIQUES

I. Popa, A. Labud, Edith Birtler — DIURETIC SULFONAMIDES

I. Popa, A. Labud, Edith Birtler — SULFONAMIDE MIT DIURESEWIRKUNG

R E F E R A T E

TERMENUL DE „CONCENTRAȚIE" IN CHIMIOTERAPIA CU SULFANILAMIDE, **L. Dettli**, Arzneim. Forsch., 1961, vol. XI, nr. 9, p. 861—866.

Autorul lucrării își susține teoria sa că, concentrația sulfanilamidei în plasmă este cel mai important factor pentru evaluarea activității bacteriostatice a sulfonamidelor în chimioterapie. Sînt expuse două ipoteze, ambele fiind coroborate cu numeroase date experimentale:

1. Acțiunea bacteriostatică este dependentă de prezența unei concentrații minime, inhibitoare de sulfanilamide nemetabolizate și nelegate de proteine, în lichidul interstițial.

2. Această concentrație este egală cu aceea din lichidul plasmatic. Adsorbția sulfanilamidelor pe proteinele organismului este un proces reversibil, în sens termodinamic. Prin urmare, concentrațiile de echilibru, specifice pentru sulfanilamidă, sînt obținute între moleculele adsorbite și neadsorbite. E-

chilibrul de dializă a fost stabilit *in vitro* pentru determinarea acestor echilibre cu două sulfonamide (sulfadimetiloxazol și sulfametoxipiridazină). Raporturile pot fi descrise cu suficientă exactitate, prin aplicarea izotermelor de adsorbție după Langmuir. Cu ajutorul unei noi metode experimentale, s-a putut demonstra că concentrația de sulfanilamidă în lichidul interstițial este egală cu concentrația ei în lichidul plasmatic, ca urmare a administrării la oameni a unei doze determinate. Dacă concentrația în albumină și concentrația totală a cantității nemetabolizate de sulfanilamidă în plasmă sînt cunoscute, concentrația sa bacteriostatică efectivă, în lichidul interstițial, poate fi calculată cu ajutorul izotermelor de adsorbție. Diferite alte date privind concentrația (concentrația în sînge, concentrația tisulară, concentrația în organe etc.) nu pot fi puse într-o simplă corelație cu concentrația efectivă. De altfel, multe din aceste denùmiri sînt actualmente necorespunzătoare, criteriile de definire a termenului de „concentrație" nefiind cuprinzătoare. O definiție mai exactă a termenului de „concentrație" trebuie să contribuie la înlăturarea contradicțiilor și nedeslușirilor, în evaluarea efectelor sulfonamidelor.

I. Popa

STUDII COMPARATIVE ASUPA ACTIVITĂȚII DIUERTICE A DIFERIȚILOR STEROIZI CU ACȚIUNE CARDIACĂ, **Günther Vogel** și **Erica Klunge**, Arzneim. Forsch, XI, nr. 9, p. 848—850, 1961

Studii asupra activității diuretice a unor steroizi s-au făcut prin injectarea intravenoasă la șobolani, care sînt relativ insensibili față de glucozizi. Au fost folosiți în acest scop: convallatoxina, cimarina, g-strofantina, digoxina, lanatosid C, digitoxin, digitoxigenin și scillaren A. Toți steroizii cu acțiune cardiacă — digitoxigenina fiind fără efect — acționează calitativ asemănător: creșterea sodiului și a lichidului de excreție nu merg totdeauna paralel, excreția potasiului fiind mai marcată. Convallatoxina produce cea mai marcată creștere a diurezei și a eliminării de potasiu. Efectul diuretic al steroizilor cu acțiune cardiacă este explicat prin două mecanisme: inhibarea absorbției tubulare a sodiului în urma unei influențe renale, excreția potasiului urmînd mobilizării extrarenale a potasiului intracelular (în special din mușchiulatura scheletului), prin inhibarea mecanismului de reglare a sodiului-potasiului.

I. Popa

Cercetări în clasa tiazolilor

Studii pentru obținerea unor izocianați și aldehide tiazolice

Lê Quang Toan, D. Tefas
Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

Cercetări recente arată că nucleul tiazolic, substituit în pozițiile 2, 4 și 5 cu grupări amino și carboxil, posedă o activitate antivirotică marcată. În acest sens, literatura actuală descrie o serie de lucrări și patente, în care substanțe noi cu nucleu tiazolic substituit în poziția 2 cu o grupare amino liberă sau blocată și poziția 4 sau 5 substituită cu diferiți radicali sau funcții, s-au arătat active ca medicamente antivirotice (1, 2, 3, 4, 7).

Acest nucleu, substituit în poziția a 2-a cu o grupare amino sau carboxil și în poziția 4 și 5 cu diferiți radicali sau funcții, este activ și în chimioterapia tuberculozei și a leprei. (5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 36).

Aceste lucrări arată că atunci cînd poziția 2 este substituită cu gruparea amino liberă sau blocată cu diferiți radicali activi, din punct de vedere chimioterapic, iar poziția 4 sau 5 este substituită cu funcția carboxilică (sau cu derivații funcționali ai funcției carboxilice), nucleul tiazolic posedă o remarcabilă activitate antivirotică și antibacteriană (2, 3, 4, 7, 8, 13, 6).

Hidrazidele acizilor tiazol carboxilici și tiosemicarbazonele aldehidelor tiazolice din poziția 2, 4 sau 5 s-au arătat destul de active împotriva *Mycobacterium tuberculosis var. hominis* (8, 6, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17). Aceste tiosemicarbazone posedă totodată și o activitate antivirotică (18).

Pe baza acestor date de literatură, am căutat să sintetizăm izocianați și aldehide tiazolice în poziția 4 și 5, păstrînd în poziția 2 gruparea amino.

Izocianații i-am sintetizat în scopul obținerii unor serii de derivați funcționali ai acestora, care ar putea fi activi ca medicamente antivirotice.

Aldehidele în poziția 4 și 5 a 2-aminotiazolului am căutat a le sintetiza, în scopul obținerii de noi tiosemicarbazone antituberculoase și antileproase.

În sinteza acestor izocianați și aldehide aminotiazolice, am pornit de la esterul acetilacetic (I) care, bromurat în poziția α și γ, duce la formarea esterului α-brom (II) și γ-brom acetilacetic (III). Bromurarea acestui ester în poziția α am făcut-o conform datelor din literatură (19). Obținerea esterului γ-brom-acetilacetic (III), conform literaturii (20, 21), a fost destul de anevoioasă, randamentele fiind mici. Modificînd condițiile de temperatură, cantitatea de solvent și viteza de bromurare, am reușit să obținem, cu un randament cantitativ, esterul γ-bromacetilacetic.

Esterul α-brom (II) și γ-brom acetilacetic (III) condensat cu tiouree (IV), conform datelor literaturii (22, 23, 24), duce la formarea esterului 2-amino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (V) și a esterului 2-aminotiazolil-4-acetic (VI).

Esterul (V), prin acetilare, duce la formarea acetil-derivatului (VII). Esterul (VI) la fel, prin acetilare, duce la formarea acetil-derivatului (VIII). Acest acetil-derivat (VIII), în vederea obținerii lui cu un randament cantitativ, l-am sintetizat și prin condensarea esterului γ-bromacetilacetic (III) cu acetiltiouree (IX), în prezența piridinei.

Ambii esteri acetilați prin tratare cu hidrazină în soluție etanolică duc la formarea hidrazidei acidului 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (X) și hidrazidei acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XI).

Pentru obținerea izocianatului alifatic din poziția 4 și a celui grefat pe nucleul din poziția 5, am ales calea degradării Curtius (25, 26, 27, 28).

Este interesant că prin degradarea Curtius, plecînd de la hidrazida acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XI) am obținut cu ușurință izocianatul din poziția 4 legat de o grupare metilenică cu formarea azidei acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XII). Descompunerea acesteia (degradarea Curtius) în benzen la 60—80° duce la formarea izocianatului respectiv (XIII) pe cînd pornind de la hidrazida acidului 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (X), cu toate încercările repetate, nu am reușit a obține izocianatul legat de nucleu, ci am obținut o substanță de culoare roșie care la analiză nu corespunde formulei izocianatului.

Datele spectrale indică clar că, corpul obținut nu conține în moleculă grupul —N=C=O. Într-adevăr, datele din literatură asupra unor molecule, care conțin acest grup și care au fost studiate în spectrul în infraroșu și Ramann, arată existența frecvențelor corespunzătoare vibrațiilor grupului între 2 200—2 075 cm^{-1}. Spectrul infraroșu, obținut de noi, nu posedă în regiunea menționată nici un fel de absorbție.

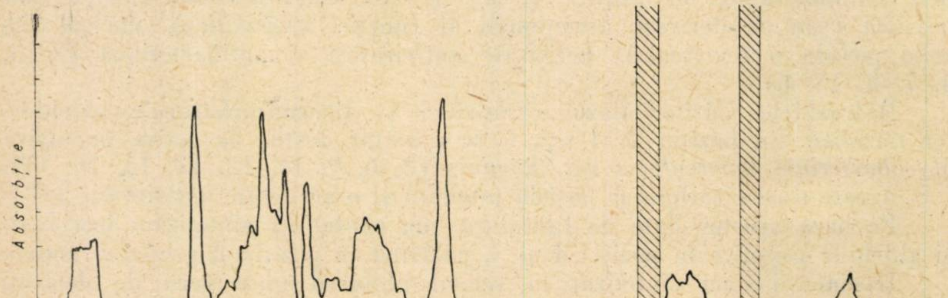


Fig. 1. — Spectrul de absorbție de la 700 cm^{-1} și pînă la 3 500 cm^{-1} al compusului obținut din azida acidului 2-acetil-amino-4-metil-tiazolil-5-carboxilic (XII) prin degradarea Curtius dizolvat în CCl_4.

În sprijinul afirmației noastre, vine și faptul binecunoscut că, chiar ionul cianat posedă, în regiunea aceasta, benzi foarte puternice sau linii Ramann de intensități maxime: astfel spectrele Ramann, obținute cu substanțe solide, au o bandă la 2 192 cm^{-1} iar în soluții proaspete, au o bandă la 2 171 cm^{-1}.

Aceste benzi sînt atribuite ionului cianat și izocianat, în mod neîndoielnic (valorile lor sînt cuprinse în tabelele de constante ca valori certe, pentru interpretarea spectrului).

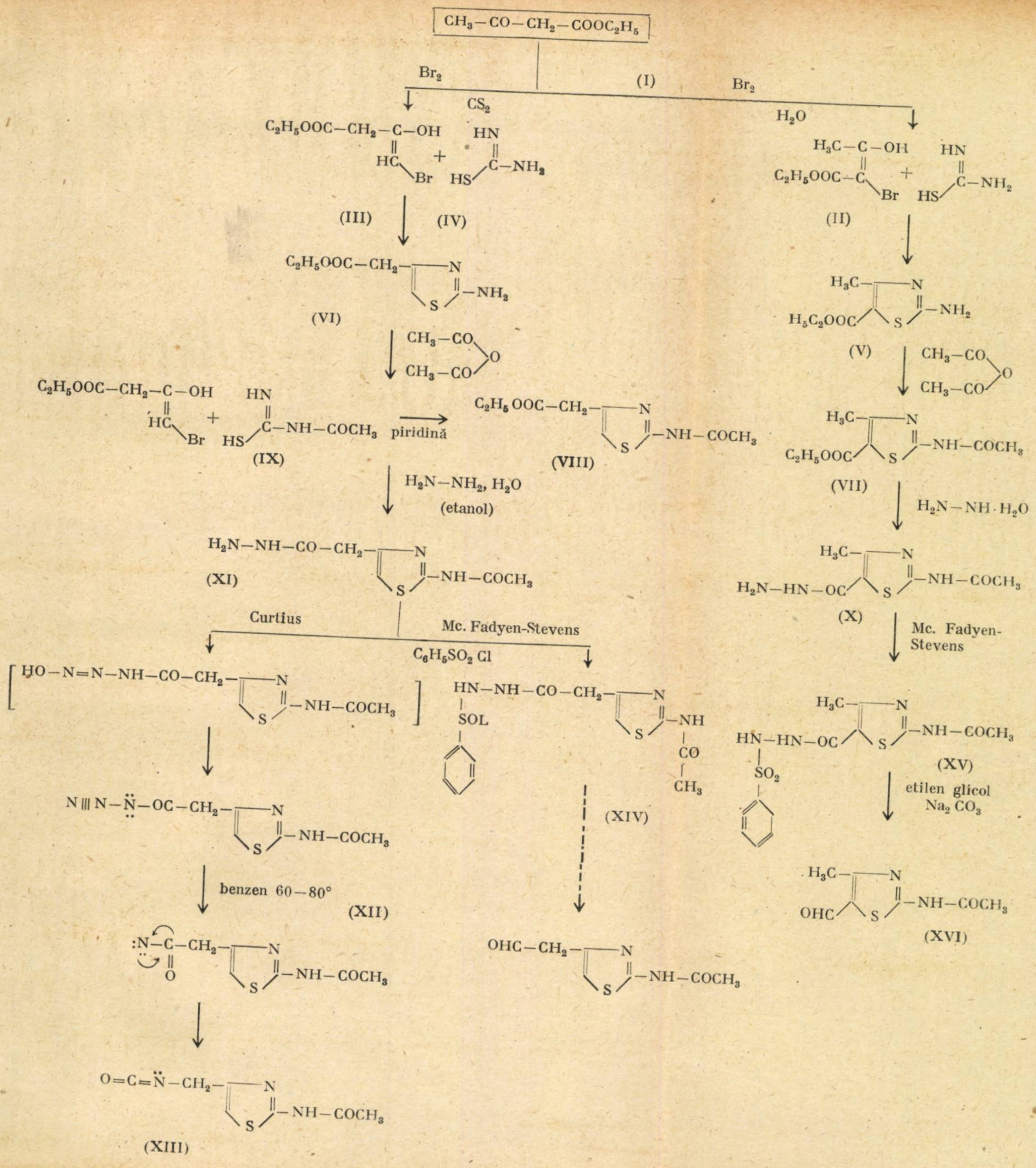

$CH_3-CO-CH_2-COOC_2H_5$
(I)
Br_2
CS_2
H_2O
(II)
(III)
(IV)
(V)
(VI)
(VII)
(VIII)
(IX)
(X)
piridină
H_2N-NH_2, H_2O
(etanol)
(XI)
Curtius
Mc. Fadyen-Stevens
$C_6H_5SO_2Cl$
benzen 60–80°
(XII)
(XIII)
(XIV)
(XV)
etilen glicol
Na_2CO_3
(XVI)

Fig. 2

Cum era și de așteptat, spectrul în infraroșu al corpului obținut de noi posedă frecvențele caracteristice tiazolilor. Cercetările lui Randall (37) și ale școlii sale asupra tiazolilor au stabilit, definitiv, existența în regiunea de cca. 1 600—1 500 cm^{-1} a unor benzi caracteristice acestor combinații;

În cazul spectrului nostru avem o bandă destul de intensă, care marchează un maxim net la 1 510 cm^{-1} și posedă și alte maxime de absorbție, cum sînt cele de la 1 570 cm^{-1} și 1 600 cm^{-1} adică în regiunea unde tiazolii dau benzile lor caracteristice.

De asemenea, în spectrul infraroșu al corpului obținut de noi apar și frecvențele caracteristice grupelor funcționale și radicalilor, care intră în structura moleculei sale. Astfel banda de la 1 710 cm^{-1}, caracteristică grupului —C—O din gruparea acetilamino, indică că această funcțiune este prezentă în moleculă ca și gruparea —N—H, care se situează în spectru, în poziția corespunzătoare frecvenței 3 415 cm^{-1}.

Cele două grupări metilice (una de la grupul acetil și cealaltă din poziția 4 a nucleului tiazolic) apar în spectru, în poziția corespunzătoare frecvenței 2 930 cm^{-1} și 2 980 cm^{-1}.

Din observarea structurii benzilor legate de frecvența vibratorului biatomic —C—H, se vede că cele două benzi au maxime diferite fiindcă provin de la radicali —CH_3 diferit legați în moleculă: unul direct de nucleu și celălalt de gruparea carbonil.

Celelalte benzi ale spectrului indică și ele structura propusă de noi. Astfel banda de la 1 100 cm^{-1} de mare intensitate este corespunzătoare legăturii —C—N, reconfirmînd structura catenei laterale de amină substituită cu grupul acetil.

Legătura atomului de azot (al grupului amine substituit) cu carbonul din ciclu este și ea pusă în evidență în spectru cu vibrația de la 1 270 cm^{-1}, căreia îi corespunde o bandă netă și intensă.

Din această discuție, asupra spectrului, în care am atribuit diverșilor vibratori frecvențele corespunzătoare pe baza atribuțiilor lor bine cunoscute și frecvențelor găsite în literatură, se constată că singurele frecvențe corespunzînd frecvenței 1 380 cm^{-1} și 1 320 cm^{-1} — benzile lor de intensitate relativă importantă — nu au fost atribuite. Pentru această atribuție ar fi fost necesar ca spectrul nostru să se întindă pînă la frecvența de 600 cm^{-1}. Începînd de la această frecvență se întinde un domeniu spectral pînă spre 700 cm^{-1}, în care gruparea C—S—C, prezentă în nucleul tiazolic, marchează benzi destul de intense.

Totuși se poate afirma ca benzile de la 1 320 cm^{-1} și 1 380 cm^{-1} pot fi datorite vibrațiilor armonice ale grupului C—S—C [1].

Pentru obținerea aldehidelor tiazolice în poziția 4 legată de o catenă alifatică iar în poziția 5 legată direct de nucleu, am ales calea reacției Mc. Fadyen-Stevens (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35). Este de remarcat și aici că prin reacția Mc. Fadyen-Stevens nu s-au putut obține aldehide alifatice tiazolice așa cum citează și literatura (18), ci numai aldehide legate de nucleul tiazolic.

Pornind de la hidrazida acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XI) condensată cu clorura acidului benzen sulfonic, se formează derivatul benzensulfonic al hidrazidei (XIV), care descompus după reacția Mc. Fadyen-Stevens nu duce la formarea aldehidei alifatice din poziția 4.

Reacția Mc. Fadyen-Stevens aplicată la hidrazida acidului 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (X) duce la formarea sulfon hidrazidei acestui acid (XV), care descompusă la 160° cu carbonat de sodiu în mediu de etilen glicol, duce la formarea 2-acetilamino-4-metil-5-tiazolaldehida (XVI) (vezi schema din fig. 2).

Acești compuși (VII—XVI) nu sînt citați în literatura de specialitate fiind compuși noi.

---

[1] Mulțumim tov. prof. D. Ștefănescu, pentru ajutorul dat în interpretarea spectrului infraroșu.

Esterul α-bromacetilacetic (II)

130 gr. de ester acetilacetic (I) împreună cu un volum egal de apă și gheață răcit la temperatura de 0° se tratează picătură cu picătură, sub agitare puternică, cu 160 g de brom menținînd tot timpul temperatura la 0°. Temperatura nu trebuie să coboare sub 0°, bromul fixîndu-se rapid iar acidul bromhidric degajat din reacție dizolvîndu-se în apă.

După ce toată cantitatea de brom a fost adăugată, produsul se extrage cu eter. Soluția eterică se spală cu apă, pînă cînd dispare complet acidul bromhidric.

Eterul se distilă iar derivatul α-bromurat trece la 78°/2 mm. Se obține astfel 126 g de ester α-bromacetilacetic.

Esterul γ-brom-acetilacetic (III)

Într-un balon de 1 l cu trei gîturi prevăzut cu termometru, pîlnie de picurare și agitator se introduc 200 g de ester acetilacetic (I) și 200 g de sulfură de carbon. Acest amestec agitat puternic se tratează rapid cu 250 g de brom astfel ca temperatura amestecului de reacție să se mențină, tot timpul, la 26—30°. Toată cantitatea de brom trebuie adăugată în curs de 20—30 de minute. Se agită în continuare încă 40 de minute, după care produsul de reacție se spală de trei ori cu cîte 200 ml dintr-o soluție de bicarbonat de sodiu 2%. Se spală încă odată cu apă și se usucă pe clorură de calciu.

Se distilă sulfură de carbon iar produsul trece la 90°/2 mm. Se obține astfel 204 g de ester γ-bromacetilacetic.

Esterul 2-amino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (V)

Într-un balon prevăzut cu un termometru și un agitator mecanic se introduc 126 g de ester α-bromacetilacetic (II) cu 200 ml de apă și gheață. Acest amestec se răcește la 0° și se tratează sub agitare puternică cu 48 g de tiouree (IV) dizolvată într-o cantitate minimă de apă. menținînd temperatura între 5 și 10°. După ce întreaga cantitate de tiouree a fost adăugată, se agită încă 20 de minute, după care se obține o soluție clară ce prin răcire puternică se prinde într-o masă cristalină. Acest produs cristalin, sub formă de bromhidrat, se dizolvă într-o cantitate minimă de apă și se neutralizează cu o soluție de bicarbonat de sodiu. Precipită un produs cristalin. Se obțin astfel 103 g de ester 2-amino-4-metiltiazolil-5-carboxilică.

P. T. = 173° (etanol + apă).
N% calculat = 15,05.
N% găsit = 15,29.

Esterul 2-aminotiazolil-4-acetic (VI)

Într-un balon de 1 l cu trei gîturi prevăzut cu un termometru și agitator puternic se introduc 209 g de ester γ-bromacetilacetic și 100 g de gheață. Se răcește puternic și se tratează cu o soluție saturată de 81 g

tiouree (IV). Reacția este exotermă și trebuie răcit puternic la exterior. Se agită o oră, după care esterul γ-bromacetilacetic nereacționat se extrage cu 100 ml de eter. Soluția apoasă se precipită cu o soluție de bicarbonat de sodiu, obținîndu-se un produs cristalin. Randament 114 g.

P. T. = 93° (benzen).

N% calculat = 15,05.

N% găsit = 15,28.

Esterul 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (VII)

93 g de ester 2-amino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (V) se tratează cu un amestec de 100 ml anhidridă acetică și 5 ml de acid sulfuric concentrat. Se fierbe pe baia de apă timp de 6 ore. Produsul de reacție se toarnă pe gheață, se lasă timp de o noapte și se neutralizează cu o soluție de bicarbonat de sodiu.

Precipită un produs cristalin. Randament 82 g.

P. T. = 219°.

N% calculat = 12,28.

N% găsit = 12,78.

Esterul 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (VIII)

a) 50 g de ester 2-aminotiazolil-4-acetic (VI) se tratează cu un amestec de 100 ml de anhidridă acetică și 3 ml de acid sulfuric. Se încălzește pe baia de apă timp de 16 ore. Produsul de reacție se toarnă pe gheață și se precipită prin neutralizare cu o soluție de bicarbonat de sodiu. Se obțin 40 g de derivat acetilat.

P. T. = 119,5° (apă).

N% calculat = 12,28.

N% găsit = 12,27.

b) 115 g de ester γ-bromacetilacetic (III) dizolvate în 50 ml de alcool absolut se tratează cu 63 g de acetil tiouree (IX) dizolvate în 350 ml de alcool absolut. Acest amestec se încălzește pe baia de apă picurînd încet cu o soluție de 45 g de piridină în 20 ml de alcool absolut, timp de o oră.

Produsul de reacție se lasă în repaus cîteva ore, după care se distilă cea mai mare parte din alcool, pînă începe să apară în balon cristale de culoare roză. Se lasă o noapte produsul prinzîndu-se într-o masă cristalină. Se obțin astfel 94 g de produs cu P. T = 120° (apă).

Hidrazida acidului 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (X)

42 gr de ester 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (VII) se dizolvă în 450 ml de alcool absolut și se tratează cu 18,5 g de hidrazidă hidrică 50%. Se fierbe pe baia de apă timp de 3 ore. Se distilează alcool pînă la 50 ml și se răcește. Depune un produs cristalin ce se recristalizează din apă cu puțin alcool. Randament = 30 g.

P. T. = 165—166° (apă).

N% calculat = 26,16.

N% găsit = 25,82.

Hidrazida acidului 2-acetil amino-tiazolil-4-acetic (XI)

17,5 g de ester 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (VIII) (dizolvat la cald în 20 ml de alcool absolut, se tratează cu 7,7 g hidrazină hidrică 50 %, încălzind pe baia de apă timp de 3 ore.

Produsul de reacție se răcește puternic, se filtrează și se recristalizează din etanol și puțină apă. Hidrazida este foarte solubilă în apă și insolubilă în alcool. Randament = 15 g.

P. T. = 210—212° (etanol + apă).

N % calculat = 26,16.

N % găsit = 26,34.

Azida acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XII)

Într-un balon de 500 ml prevăzut cu un agitator și un termometru se introduc 11 g de hidrazida acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XI) cu 50 gr de apă cu gheață. Se agită puternic și se adaugă 8—9 ml de acid clorhidric 6 N. Amestecul de reacție se răcește la 0° și se tratează cu 4 g de nitrit de sodiu dizolvat în 10 ml de apă ; temperatura amestecului să nu depășească 5°. După adăugarea întregii cantități de nitrit de sodiu se agită încă 15 minute la temperatura 15—20°. Produsul de reacție se extrage de 3 ori cu cîte 150 ml de eter.

Eterul se evaporă la temperatura camerei obținîndu-se un produs cristalin ce se usucă în exicator. P. T. = 90° ; Randament = 8 g.

N % calculat = 31,11.

N % găsit = 31,52.

2-acetilaminotiazolil-4-metilizocianat (XIII)

2 g de azida acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XII) perfect uscată se tratează cu 10 ml de benzen uscat pe sodiu metalic și se încălzește, pe baia de apă, la temperatura de 60°. Se produce o degajare puternică de azot, după care temperatura se ridică la 80°. Se încălzește timp de 1/2 oră, după care se distilă benzenul la jumătate. La răcire puternică, depune un produs cristalin de culoare portocalie. Randament = 1,5 g.

P. T. = 253—255° (din benzen).

N % calculat = 21,32.

N % găsit = 21,11.

Benzensulfonhidrazida acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XIV)

La o suspensie răcită de 10 g de hidrazidă a acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic (XI) în 50 ml de piridină se adaugă, agitînd puternic, picătură cu picătură 11 g de benzen sulfoclorură. Se lasă în repaus timp de 3 ore, continuînd răcirea cu gheață. Soluția se toarnă, sub agitare, pe 100 g de gheață spartă și se lasă în repaus timp de 30 de minute. Produsul cristalin se filtrează, se spală cu apă cu gheață. Randament = 15 g.

P. T. = 224—225° (etanol).

N % calculat = 15,82.

N % găsit = 15,92.

Benzensulfonhidrazida acidului 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (XV)

10 g de hidrazidă a acidului 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (X) în 25—30 ml de piridină se tratează cu 8,5 g de benzen sulfoclorură, sub agitare și răcire puternică. Se toarnă pe gheață. Precipită un produs cristalin; se filtrează, se spală cu apă cu gheață. Randament = 14 g.

P. T. = 173—174° (etanol).

N% calculat = 15,82.

N% găsit = 15,69.

2-acetilamino-4-metil-5-tiazolaldehida (XVI)

Se dizolvă 3 g de benzensulfonhidrazida acidului 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic (XV), în 40 ml de etilenglicol la 160°. Se adaugă 3 g de carbonat de sodiu anhidru, menținînd reacția la temperatura de 160°, timp de 3 minute. Se produce o puternică efervescență, cu degajare tumultuoasă de gaz carbonic. Reacția se oprește exact după 3 minute, prin adăugare de 50 ml de apă fierbinte. După răcire, se extrage de 3 ori cu cîte 200 ml de eter.

Se îndepărtează solventul și precipită un produs cristalin. Randament = 0,80 g.

P. T. = 182—184°.

N% calculat = 15,21.

N% găsit = 15,19.

Concluzii

În lucrarea de față, autorii au studiat obținerea unor izocianați tiazolici, prin degradarea Curtius și a unor aldehide tiazolice, prin reacția Mc. Fadyen-Stevens, în vederea obținerii unor noi serii de derivați funcționali ai acestora, care ar putea fi activi ca medicamente antivirotice și antituberculoase.

În acest sens, s-a plecat de la esterul acetil-acetic, care bromurat duce la formarea esterilor α-brom și γ-bromacetilacetic. Acești doi esteri, condensați cu tiouree, formează esterii 2-amino-4-metiltiazolil-5-carboxilic și esterul 2-aminotiazolil-4-acetic. După acetilarea grupării aminice, acești doi esteri tratați cu hidrat de hidrazină duc la formarea hidrazidelor respective.

Hidrazida acidului 2-acetilaminotiazolil-4-acetic, supusă degradării Curtius, duce la formarea izocianatului respectiv, pe cînd hidrazida acidului 2-acetilamino-4-metiltiazolil-5-carboxilic, în aceleași condiții, nu formează izocianat. Aceleași hidrazide, supuse reacției Mc. Fadyen-Stevens, nu duc la formarea aldehidei alifatice din poziția 4 însă formează, cu foarte multă ușurință, aldehida în poziția 5 legată de nucleu.

Din aceste sinteze reiese că prin degradarea Curtius a hidrazidelor tiazolice nu se pot forma izocianați legați de nucleu, iar prin reacția Mc. Fadyen-Stevens nu se pot forma aldehide alifatice.

Compușii sintetizați de noi (VII—XVI) nu sînt citați în literatura de specialitate.

BIBLIOGRAFIE

1. FUMIO UEDA — *Yakugaku Zasshi (Tokio), 1959*, nr. 79, p. 1 248—1 252. *C. A.*, 1960, p. 4 542.
2. * * * — *Pat. Japan*, 1960, *C. A.*, 1960, p. 21 133.
3. FUMIO UEDA, TAKEO UEDA, SHIGESHI TOYOSHINA — *Yakugaku Zasshi (Tokio)*, 1959, nr. 79, p. 925—930. *C. A.*, 1959, p. 21 888.

4. * * * — *Pat. Japan.*, 1957, nr. 8 922. *C. A.*, 1958, p. 14 699.
5. MAHAPATRA G. N. — *J. Ind. chem. Soc.*, 1957, nr. 34, p. 901—905.
6. HONG-GEON-PAIK — *Ann. Rept. Research Inst. Tuber.*, Kanazawa Univ., 1953, nr. 2, p. 39—42. *C. A.*, 1955, p. 8 250.
7. * * * — *U. S. pat.*, 2 525 319. *C. A.*, 1952, p. 1 167.
8. TORIZO TAKAHASHI — *Yakugaku Zasshi (Tokio)*, 1957, nr. 77, p. 645—649. *C. A.*, 1957, p. 16 436.
9. * * * — *Brit. pat.*, 767 141. *C. A.*, 1957, p. 12 982.
10. MASAO TOMITA şi colab. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1955, nr. 75, p. 1 077—1 081, *C. A.*, 1956, p. 5 618.
11. * * * — *Dtsch. pat.*, 78 061. *C. A.*, 1956, p. 7 878.
12. * * * — *Brit. Pat.* 729 331. *C. A.*, 1956, p. 7 145.
13. ZENZO KITANO — *Ann. Rept. Research. Inst. Tuber. Japan.*, 1954, nr. 1, p. 31—39. *C. A.*, 1955, p. 7 125.
14. MASAO TOMITA şi colab. — *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1954, nr. 74, p. 850—853. *C. A.*, 1955, p. 9 623.
15. ERLENMEYER, J. ECKENSTEIN, SORKIN — *Helv. chim. Acta*, 1950, nr. 33, p. 1 271—1 276.
16. BEYER H., HESS U., LIEBENOW W. — *Chem. Ber.*, 1957, nr. 90, p. 2 372—2 378.
17. DORNOW A., BOBERG F. — *Arch. Pharm.*, 1952, nr. 285, p. 80—86.
18. CAMPAIGNE E. şi colab. — *J. Medicinal Pharmaceutical chemistry (Londra)*, 1959, p. 577—600.
19. GAULT M. M., KLEES L. — *Bl.*, nr. 39, p. 884.
20. CONRAD M., SCHMIDT L. — *B.*, 29, 1 043 (1 896).
21. DIUSBERG C. — *Ann.*, 213, 144 (1 882).
22. STENDE M. — *Ann.*, 261, 30—32.
23. LESPIEU — *Compt rend.*, 138, 421 ; C., 1904, I, p. 788.
24. ERLENMEYER H., MOREL CH. J. — *Helv. Chim. Acta*, 1945, nr. 28, p. 362.
25. * * * — Organic reactions, vol. III, p. 337.
26. CARECEDO T. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1937, nr. 59, p. 1 660.
27. HINEGARNER, JOHNSON — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, nr. 52, p. 3 724.
28. HINEGARNER, JOHNSON — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, nr. 52, p. 4 139—4 141.
29. MC. FADYEN J. S., STEVENS T. S. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1936, p. 584.
30. MOSSETIG E. — *Organic Reactions*, 1954, vol. 8, p. 197—258.
31. NEWMAN M. S., CAFLISH E. G. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, nr. 80, p. 862.
32. NIEMAN C., HAYS J. T. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1943, nr. 65, p. 482.
33. BUCHMAN E. R., RICHARDSON E. M. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, nr. 61, p. 891.
34. LIBERMANN D., MOYEUX M., RENOIX A., MAILLARD J., HEUGL L., HIWBERT J. — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1953, p. 961.
35. DHAR, HUGHES, INGOLD, MANDOUR, WOOLF — *J. Chem. Soc.*, 1948, p. 2 095.
36. * * * — *U. S. pat.*, 2 602 790. *C. A.*, 1953, p. 4 910.

Articol intrat în redacţie la 16.IX.1961.

Indicele de clasificare : 547.789.

Ле Кванг Тоан, Д. Тефас — ИССЛЕДОВАНИЯ ГРУППЫ ТИАЗОЛОВ. РАБОТЫ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ИЗОЦИАНАТОВ И ТИАЗОЛОВЫХ АЛЬДЕГИДОВ

Lé Quang Toan, D. Tefas — RECHERCHES DANS LA CLASSE DES THIAZOLS. ÉTUDES POUR L'OBTENTION DE CERTAINS ISOCYANATES ET ALDEHYDES THIAZOLIQUES

Lê Quang Toan, D. Tefas — INVESTIGATIONS INTO THE THIAZOLE CLASS. STUDIES FOR OBTAINING CERTAIN THIAZOLE ISOCYANATES AND ALDEHYDES

Lê Quang Toan, D. Tefan — UNTERSUCHUNGEN IN DER KLASSE DER THIAZOLE. VERSUCHE ZUR ERZIELUNG VON ISOCYANATEN UND THIAZOLALDEHYDEN

Contribuţii la sinteza nicotinamidei

Ing. N. Murgu, ing. C. A. Cociaşu, farm. V. Puşcă

Nicotinamida (amida β-piridincarboxilică, amida acidului nicotinic, vitamina antipelagroasă, factorul PP) a fost sintetizată, pentru prima dată, în anul 1894 (1). Confundată pînă în anul 1933 cu alte vitamine din grupul B, vitamina antipelagroasă şi-a arătat specificitatea sa în momentul cînd izolarea factorilor B_1 şi B_2, în stare pură, a permis să se constate că aceste două substanţe sînt incapabile să vindece pelagra. Izolarea lactoflavinei de R. Kuhn şi P. Karrer a fost un pas decisiv în această problemă, demonstrînd că extractele de ficat private de aceşti factori păstrează activitatea antipelagroasă.

Goldberger şi colaboratorii (2, 3) au demonstrat originea alimentară a pelagrei umane şi au asemănat această boală cu afecţiunea cîinilor numită „limbă neagră".

Elvehjem şi colaboratorii (4, 5) au izolat, plecînd de la extractele de ficat, o substanţă activă în această afecţiune umană, care a primit numele de vitamina PP („pelagra preventive factor"), ce trebuie distinsă de vitamina B_6 cu acţiune antipelagroasă la şoareci.

Pelagra este o boală răspîndită la populaţia prost hrănită din unele ţări ale globului. Mult timp s-a crezut că pelagra este datorită unei intoxicaţii alimentare, în urma întrebuinţării de porumb alterat sau unor toxine microbiene. Azi se poate considera că pelagra este o avitaminoză particulară, care se manifestă printr-o serie de simptome, tulburări digestive cu diaree, însoţite de accidente nervoase conducînd la paralizia şi nebunia zisă pelagroasă. Slăbirea creşte conducînd la caşexie, după care urmează moartea.

Astăzi se cunoaşte că triptofanul, aminoacid indispensabil, este susceptibil de a da acid nicotinic în organism (6), explicîndu-se pentru ce carenţa proteică a fost la originea unor pelagre (7).

Studiul vitaminei PP a constituit obiectul a multor lucrări detaliate (8).

Vitamina PP este capabilă de a vindeca pelagra omului, „limba neagră" a cîinelui, de asemenea pelagra porcului (9, 10, 11, 12).

Importanţa acestei vitamine provine din faptul că ea este unul din constituenţii cofermenţilor indispensabili proceselor de oxidoreducere, reglînd metabolismul glucidelor. Unul dintre aceşti compuşi este coenzima I sau codehidraza I, izolată de von Euler din drojdie. Se găseşte, de asemenea, în ţesuturile animale şi în special în muşchi (13) şi este o difosfopirinucleotidă. Alt compus este coenzima II sau codehidraza II izolată de Warburg şi Christian din globulele roşii (14). Uniţi pe un suport pro-

teic, acești doi cofermenți intervin în reacții de oxidoreducere, în cursul cărora glucidele se transformă în organism. În general, ele condiționează oxidarea numeroaselor substanțe în organism.

Vitamina PP este întrebuințată în tratamentul pelagrei și în formele de avitaminoză PP. Se folosește, de asemenea, în tratamentul acrodineei infantile (15). Tulburările nervoase și gastrointestinale ale acestei afecțiuni sînt rapid ameliorate; tulburările circulatoare ale extremităților retrocedează ultimele.

Acidul nicotinic cît și nicotinamida acționează asupra aparatului digestiv, mărind motricitatea și secreția gastrică.

S-a preconizat în tratamentul cîtorva tulburări ale tractului digestiv (stomatite, gastrite, diaree cronică, rectite etc.). De asemenea, s-a întrebuințat, ca și vitamina B_1, în tratamentul degerăturilor (16). Vitamina PP mărește toleranța organismului la tratamentul cu sulfamide.

Carența în vitamină PP se traduce prin porfirinurie, care dispare prin administrare de acid nicotinic sau nicotinamidă.

Porfirinuriile consecutive și intoxicațiile barbiturice sau saturnine, anemia pernicioasă și cirozele ficatului sînt, de asemenea ameliorate prin tratamentul cu nicotinamidă. Intoxicațiile etilice, dezechilibrele alimentare, tulburările digestive, travaliul muscular măresc foarte mult nevoile organismului în vitamina PP.

Vitamina PP este indispensabilă dezvoltării unor anumite bacterii ca stafilococii și bacilul dizenteriei. Administrarea acestei vitamine într-un mediu de cultură favorizează înmulțirea microbiană.

Nicotinamida se comportă ca un inhibitor encefalic, chiar în doze mici.

Nicotinamida este mult mai bine tolerată decît acidul nicotinic, cu toate că ar avea un efect de două ori mai toxic decît ultimul, ceea ce nu are importanță clinică, deoarece dozele pînă la 500 mg sînt bine tolerate. După administrarea de nicotinamidă în cantități mari, se observă tulburări circulatoare ca vasodilatarea cu senzații de arsuri, la nivelul capului și al gîtului.

METODE DE SINTEZĂ INDICATE ÎN LITERATURĂ

Sinteza nicotinamidei comportă trei faze distincte: esterificarea acidului nicotinic (obținerea nicotinatului de metil sau etil), obținerea amidei, prin diverse metode și purificarea produsului brut.

A. *Esterificarea*

1. Nicotinatul de metil se obține (17) prin fierberea la reflux a unui amestec de acid nicotinic, alcool metilic și acid sulfuric. Se alcalinizează, se extrage cu eter și esterul se distilă, în vid.

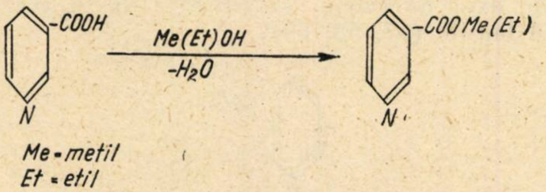
Alte rețete (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24) diferă între ele în ceea ce privește cantitățile de reactanți luate în lucru, agentul de neutralizare și modul de purificare al nicotinatului de metil.

Alți autori (25, 26) obțin nicotinatul de metil prin fierberea la reflux a unui amestec de acid nicotinic, alcool absolut introducîndu-se, concomitent, un curent puternic de acid clorhidric gazos.

Camps (27) recomandă esterificarea cu acid sulfuric concentrat.

2. Nicotinatul de etil (28) se obține încălzind un amestec de acid nicotinic, alcool etilic, benzen și acid paratoluensulfonic, folosindu-se o co-

loană ce permite îndepărtarea apei pe măsură ce se formează. De asemenea, se folosește, ca mai sus, trecerea unui curent de acid clorhidric gazos printr-un amestec de acid nicotinic și alcool sau alcool absolut. Clorhidratul etilic al acidului nicotinic se reia cu benzen, se neutralizează cu soluție de carbonat de sodiu, se distilă benzenul și apoi esterul în vid.



3. Mai nou se realizează esterificarea acidului nicotinic sub presiune și încălzire, în prezența alcoolului respectiv în exces, fără catalizator, cu îndepărtarea apei formate (29, 30, 31).

B. *Obținerea nicotinamidei prin diverse metode*

1. Deshidratarea nicotinatului de amoniu este o metodă care implică purificări repetate și fără aplicări în practica industrială.

2. Prin tratarea esterului cu soluție de amoniac (17, 19, 27, 32, 33, 34), sau tratarea esterului cu o soluție concentrată de amoniac în prezența de aluminiu catalizator (35).

3. Prin barbotarea de amoniac gazos într-o soluție de nicotinat de metil dizolvat în soluție de amoniac (18, 21, 22, 23, 34, 38).

4. Pollak (26) obține nicotinamida prin încălzirea nicotinatului de etil în tub închis, la 150°, cu o soluție alcoolică de amoniac saturat la 10°. Se obține un produs pur fără săruri de amoniu, care coboară punctul de topire al substanței.

5. Se mai poate obține nicotinamidă, fără a se mai trece prin stadiul de ester, din 3-cianopiridină prin hidroliză parțială cu soluție alcalină apoasă, soluție de amoniac, apă oxigenată sau acizi minerali (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49).

6. Se obține nicotinamidă cu randamente bune (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56), prin topirea ureei cu acid nicotinic la 180—250°, în absența sau în prezența catalizatorilor (molibdat, wanadat, bisulfit de amoniu sau acid boric), introducînd sau nu, în timpul fuziunii, amoniac gazos.

7. Alte metode folosesc, pentru prepararea nicotinamidei, reacția dintre acidul nicotinic și amoniac gazos, soluție sau lichid sub presiune de circa 350 atm. sau la presiune atmosferică, în absența sau prezența catalizatorilor (borax, acid boric, acid fosforic, molibdat de amoniu), la temperaturi cuprinse între 140—300° (57, 58, 59, 60, 61, 62, 63).

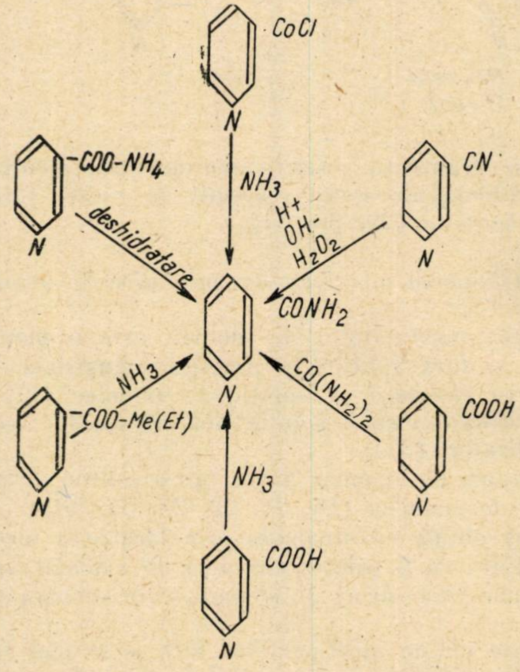
8. Alte metode de preparare ale nicotinamidei (64, 65, 66) prevăd tratarea clorurii de nicotinil, cu amoniac sub presiune.

C. *Purificarea*

În ceea ce privește metodele de purificare ale nicotinamidei, pentru a se realiza un produs care să se încadreze în Farmacopee, literatura este foarte bogată.

Unii autori (33, 37, 58) recomandă dizolvarea amidei brute în cetone (acetonă, metilizobutilcetonă, etilpropilcetonă, metilamilcetonă, etil butilcetonă), din care urmele de acid nicotinic se precipită cu hidroxid de calciu, oxid de calciu sau bioxid de siliciu.

Alți autori recomandă dizolvarea nicotinamidei în alcool etilic, cu sau fără adăugare de oxid de calciu, se filtrează și se evaporă. Reziduul se extrage cu alcool butilic (67, 68, 69).



După (19), se dizolvă nicotinamida în alcool și se tratează cu cupru sau zinc ai căror acetați sînt solubili în alcool, pentru a forma săruri insolubile cu acidul nicotinic.

După (44), se recristalizează nicotinamida din alcool izopropilic și acetat de butil.

După un patent (70), nicotinamidei i se adaugă acid nicotinic și se precipită cu sare de calciu acesta din urmă, cu o soluție de hidroxid de calciu în exces. Nicotinamida se extrage cu o cetonă alifatică.

Un patent (71) recomandă deshidratarea nicotinamidei la 3-cianopiridină cu fosfat monoacid de amoniu, care este urmată de hidroliză cu obținerea unui produs pur.

Ca metode noi s-au preconizat (72, 73), pentru purificarea nicotinamidei, schimbătorii de ioni ca amberlit IR-4 B sau IRA - 410.

Partea experimentală

Deoarece nicotinamida este cerută în cantități din ce în ce mai mari de către industria chimico-farmaceutică, s-a propus următoarea metodă de preparare, ușor de transpus în instalație pilot și care întrunește avantaje eco-

nomice, ceea ce duce la scăderea prețului de cost. În metoda propusă, se pornește de la nicotinatul de metil, care se obține ușor și cu randamente mari.

Într-un balon uscat de 1 000 ml se introduc 150 g (1,22 moli) de acid nicotinic cu un conținut de minimum 98%, uscat în etuvă la 100° și 320 g (10 moli = 400 ml) de alcool metilic. Se montează un refrigerent ascendent cu bule și se adaugă în fir subțire, sub continuă agitare și răcire 327,52 g (3,34 moli = 178 ml) de acid sulfuric 98% (d = 1,84). Se montează pe baia de apă și se refluxează 6 ore. Se distilă alcoolul pe baie de ulei, pînă la temperatura interioară, de 100°. Urmele de alcool se trag la vid. Se recuperează aproximativ 256 g (320 ml) de alcool metilic de 98%. Masa de la distilare se răcește la 15—20° și se toarnă peste 500 g gheață sfărîmată, sub continuă agitare.

În timpul amestecării, temperatura scade. Cînd se ajunge la —12°, se neutralizează cu aproximativ 420 g de amoniac soluție 25%, d = 0,91, care se adaugă sub agitare în fir subțire, fără a se depăși temperatura de 20°, pînă la pH = 7—7,5. Se lasă în repaus pentru decantarea impurităților mecanice. Se sifonează lichidul clar și se filtrează pentru îndepărtarea impurităților, care formează emulsii în timpul extracției, care se sparg greu.

După filtrare, soluția se extrage în pîlnia de separare de 6 ori cu cîte 50 ml de benzen și de 3 ori cu cîte 100 ml de benzen, agitînd de fiecare dată cîte 15 minute. Ultima extracție se face la temperatura de 45—50°. Fracțiunile benzenice se unesc și urmele de apă se îndepărtează, adăugîndu-se 10 g de sulfat de sodiu anhidru și lăsîndu-se pînă a doua zi. Se distilă benzenul pe baie de apă. Urmele de benzen se distilă în vid recuperîndu-se benzenul. Se obțin aproximativ 120 g de nicotinat de metil brut.

Nicotinatul de metil se poate purifica prin distilare în vid, pe baie de ulei la presiune redusă (punct de fierbere la 8 mmHg presiune 94—96°). Se obțin 90 g de ester de culoare albă sau galbenă.

Deoarece aplicarea acestui procedeu în industrie reprezintă o serie de dificultăți ca : înfundarea conductelor, descompunerea produsului la mici variații de temperatură cu punerea în libertate de baze piridinice, care impurifică produsul și realizarea unui vid înaintat într-o instalație adecvată, care necesită investiții și personal de întreținere, s-a înlocuit această fază printr-o simplă purificare a esterului brut din apă.

Se dizolvă esterul brut în 140 ml de apă distilată. Se încălzește la 70—80°, se adaugă 2 g de cărbune adsorbant și se filtrează cald. Soluția de nicotinat de metil se răcește la +5° și se barbotează amoniac gazos timp de 6 ore. Se consumă aproximativ 200 g de amoniac gazos. Se oprește introducerea amoniacului și se lasă 12 ore pentru perfectarea reacției, timp în care temperatura poate ajunge la 15—20°. Se răcește la —5° și produsul cristalizat se filtrează, se spală apoi cu benzen pentru îndepărtarea urmelor de nicotinat de metil nereacționat. Nicotinamida brută se usucă la 40—50°. Se obțin 80 g de nicotinamidă brută.

Pentru purificare nicotinamida brută se introduce într-un balon de 1 500 ml peste care se adaugă 1 000 ml de alcool etilic. Se montează un refrigerent ascendent cu bule și se încălzește la 60°, pentru trecerea nicotinamidei în soluție. Dacă nicotinamida conține acid nicotinic liber, se adaugă pentru neutralizare oxid de calciu pur, se adaugă apoi 1,5 g de cărbune adsorbant și se filtrează. Soluția filtrată se răcește la —5° cristalizînd nicotinamida, care se filtrează și se spală cu 10 ml de alcool etilic

răcit la —5°. Nicotinamida se usucă la 40—50°. Se obțin 75 g de nicotinamidă pură cu punct de topire 127—129°, produs care se încadrează în Farmacopeea romînă, ed. a VII-a. Randament 50,5% raportat la acidul nicotinic.

BIBLIOGRAFIE

1. ENGLER C. — *Ber*, 27, 1 787, 1894.
2. GOLDBERGER J., WARNIG, WILLETS D. — United States Publication Health Raports 30, 3 117, 1915.
3. GOLDBERGER J., LILLE J. — United States Publication Health Raports 41, 1 025, 1926.
4. ELVEHJEM C. A., KOELM C. J. — *J. biol. Chem.*, 1935, nr. 108, p. 709; *J. Nutr.*, 1936, nr. 11, p. 67.
5. ELVEHJEM C. A., MADDEN R. J., STRONG F. M. și WOOLLEY D. W. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1937, nr. 59, p. 1 767; *J. biol. Chem.*, 1938, nr. 123, p. 137.
6. KREHL W. A., TEPLY L. J., SARMA P. S., ELVEHJEM C. A. — *Science*, 1945, nr. 101, p. 489.
7. RAOUL Y. — *Revue int. Vitaminologie*, 1950, nr. 21, p. 425.
8. JUSTIN-BESANÇON L., LWOFF A. — Vitamine antipellagreuse et avitaminoses nicotiniques, Ed. Masson, Paris, 1942.
9. ELVEHJEM C. A., MADDEN R. I., STRONG F. M., WOLLEY D. W. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1937, nr. 59, p. 1 767.
10. STREET H. R., COWGILL G. R. — *Proc. exp. Biol. Med.*, 1937, nr. 37, p. 547.
11. SEBRELL W. R., ONSTOTT R. H., FRASER H. F., DAFT F. Ș. — *J. Nutr.*, 1938, nr. 15, p. 10.
12. RHOADS C. P. și MILLER D. K. — *J. exp. Med.*, 1938, nr. 67, p. 273 și 463.
13. EULER V., ALBERS H., SCHENCK F. — *Z. Physiol. Ch.*, 1935, nr. 1, p. 237.
14. WARBURG O., CHRISTIAN W. — *Biochem. Z.*, 1934, nr. 275, p. 112 și 1936, nr. 286, p. 81.
15. GOUNELLE H., RAOUL Y., VALETTE A. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1942, nr. 12, 13, 14, 15, 16 din 1 mai.
16. CELICE, DUCHESNEY, PELICIER — *Presse méd.*, 1942, nr. 10, p. 627.
17. ROHRLICH M. — *Archiv. der pharmazie und Ber. dtsch. Pharm. Ges.*, 1950, nr. 283, 122, 127.
18. * * * — Procedeul Merck-Darmstadt.
19. * * * — U. S. Pat. 280 040, *C. A.*, 36, 5 187, 1942.
20. * * * — Pat RFG 959 040 *R.Y.H.*, 1959, vol. 4, nr. 12, p. 892.
21. * * * — Proces tehnologic pentru prepararea n-metilolnicotinamidei (ICCF).
22. * * * — Procedeul cehoslovac — obținut prin colaborare.
23. * * * — Fișa tehnică I.C.F. 4.
24. * * * — Regulament de fabricație pentru nicotinamidă (I.C.F. 4).
25. ENGLER — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 27, 1787, 1894.
26. POLLACK — *Monat. f. Chem.*, 16, 45, 1895.
27. * * * — *Archiv der pharmazie und Ber. dtsch. Pharm. Ges.*, 240, 353, 359, 1 902.
28. FUSTON — *Advanc. organic Chem.*, 1953, nr. 82.
29. * * * — C. Z., 11.849, 1956.
30. * * * — C. Z., 1 451, 1956.
31. * * * — *R.J.H.*, vol. 52, nr. 540, 1957.
32. DIXON T. F., MAUN J. T. W. — Combined Intelligence Objective Subcomittle Rept. in Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Tehnologi, vol, 9, 309.
33. * * * — U. S. Pat. 2 511 244 in Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Tehnologie, vol. 9, p. 309.
34. C. Z., 1 212, 1940.
35. * * * — U. S. Pat., 2 752 355 — Official gazette, junie, 26, 1956.
36. LA FORGE — *J. Amer. chem. Soc.*, 1928, nr. 50, p. 477.
37. * * * — C. Z., II, 3 428, 1936.
38. * * * — U. S. Pat. 2 510, 922, *CA* 44, 8 378, 1950.
39. * * * — Brit. Pat. 563 184, *CA* 40, 2 473—⁴, 1946.
40. WOODWARD C. F., BADGETT C. O, WIILAMAN J. J. — *Ind. eng. Chem.*, 1944, nr. 36, p. 540—544.
41. * * * — *C. A.*, 38 100—⁸, 1944.

42. * * * — C. A., 38, 100⁰, 1944.
43. * * * — Brit. Pat. 575, 119, CA 41, 4 517-i, 1947.
44. * * * — Pat. RFG 828 247 CA 50, 3 504, 3 505, 14 970-i, 1956.
45. GEORG, BACHMAN — *Helv. chim. Acta*, 1943, nr. 26, p. 358.
46. * * * — C. A., 422 732, 1948.
47. * * * — C. A. 43, 1811, 1949.
48. U. S. Pat. 2 446 957. C. A. 43 694, 1949.
49. U. S. Pat. 2 471 518, C. A. 437 513, 1949; C. Z., 1, 1 884, 1950.
50 * * * — *U. S. Pat.* 2 314, 843; C. A. 375 084, 1943.
51. Brit. Pat. 561, 019; C. A. 394 728, 1945.
52. * * * — U. S. Pat. 2 419 831; C. A. 41, 4 517, 1947.
53. * * * — C. Z. 2 518, 1943.
54. * * * — C. A. 41, 1 605, 1947.
55. * * * — U. S. Pat. 2 460 002; C. A. 437 973, 1949.
56. * * * — Pat. canad. 464 283; C. Z. 11, 1 602, 1950.
57. * * * — U. S. Pat. 2 616 805; C. A. 47, 9 367, 1953.
58. * * * — U. S. Pat. 2,412, 749; C. A. 41, 1 417, 1947.
59. * * * — C. A. 49, 15 892, 1955.
60. KEIMOTSU JOKATA, SATODA — *J. pharm. Soc. Japan.*, 1933, nr. 53, p. 994.
61. * * * — C. A. 52, 18 407, 1958.
62. CHERLULIEZ E., LANDOLT — *Helv. chim. Acta*, 1946, nr. 29, p. 1 438.
63. * * * — Metoda din R.P.U. — obținută prin colaborare.
64. SPAETH, SPITZER — *B.* 59, 1 447, 1926.
65. * * * — U. S. Pat. 2 415, 632; C. A. 41.3129, 1947.
66. BEILSTEIN — Handbuch der Organische Chemie 22, 39, 1935.
67. * * * — U. S. Pat. 2 544 244 in Kirk-Othmer; Encyclopedia of Chemical Tehnologi, vol. 9, 309.
68. * * * — C. A. 458 040-i, 1951.
69. * * * — U. S. Pat. 2 544 157; C. A. 45, 8 048, 1951.
70. * * * — *Pat. eng. 672 420 Brit. abs. B* II-2 18, 1953.
71. * * * — U. S. Pat. 2685, 586; C. A. 49 10 383, 1955.
72. * * * — C. A. 49 1892, 1955.
73. * * * — C. A. — 53 11 368, 1959.

Articol intrat în redacție la 17.IV.1961.

Indicele de clasificare: 615.739 PP — 012

Н. Мургу, К. А. Кочашу, В. Пушкэ — К ВОПРОСУ СИНТЕЗА НИКОТИНАМИДА

N. Murgu, C. A. Cociașu, V. Pușcă — CONTRIBUTIONS À LA SYNTHÈSE DE LA NICOTINAMIDE

N. Murgu, C. A. Cociașu, V. Pușcă — CONTRIBUTION TO THE SYNTHESIS OF NICOTINAMIDE

N. Murgu, C. A. Cociașu, V. Pușcă — ZUR SYNTHESE DES NIKOTINAMIDS

REFERATE

CONTRAVIOL, UN NOU PREPARAT DE PROTECȚIE ÎMPOTRIVA RADIAȚIEI ULTRAVIOLETE, **V. Hach, K. Fiser, O. Voris, M. Borovicka, B. Kakac, M. Seda** și **F. Volek**, Ces. Farmacia, 1961, vol. X, nr. 7, p. 346—352

Autorii descriu un nou preparat activ împotriva componentelor eritemogenetice ale radiației ultraviolete. După ce s-au încercat o serie de compuși cu privire la caracterele lor fizicochimice și la proprietățile biologice, a fost ales eterul α-naftiletilic, ca cel mai potrivit „filtru ultraviolet", nefolosit pînă în prezent în acest scop. Adăugarea de guaiazulen are rolul de a proteja pielea, chiar dacă este iradiată, în prealabil, fără protecție și să acționeze în

cazurile cînd filmul protector devine subțire. Ca bază de încorporare a fost ales un unguent hidrofob, de tip emulsie apă în ulei, absolut stabil într-un domeniu larg de temperatură de la —10° la +40° (iarnă-vară) și rezistent la acțiunea alternativă a apei și soarelui. Toleranța preparatului și activitatea sa practică a fost demonstrată experimental pe numeroase cazuri.

I. Popa

PREPARAREA INDUSTRIALĂ A SUPOZITOARELOR, **José Joaouim Imaginário Monteiro,** Rev. Portuguesa de Farmacia, XI, nr. 2, p. 117—132, 1961

Referatul general, prezentat de către autor sub forma unei lecții, îmbrățișează problemele actuale ale preparării supozitoarelor în condiții industriale. Se arată că în prepararea acestor forme farmaceutice se ține cont de natura excipienților, de calcularea cantităților necesare pentru mărimea respectivă, cu indicarea formulelor de calcul. Un alt capitol cuprinde aparatura folosită, semiindustrial și industrial, fotografiile unor aparate și formele exterioare ale supozitoarelor.

O altă problemă cuprinsă în referat este aceea a ambalajului adecvat pentru supozitoare (hîrtie, celofan sau staniol și, recent polietilen, clorură de polivinil sau acetat de celuloză), pentru evitarea contactului cu oxigenul atmosferic și umiditatea mediului înconjurător.

De asemenea sînt discutate unele incompatibilități de ordin fizic și chimic, fără a insista asupra celor de ordin terapeutic și fiziologic.

Într-un al capitol sînt tratate unele probleme privind alterarea supozitoarelor, conservarea lor, precum și folosirea unor conservanți.

Referatul se încheie cu controlul fizic, chimic și biologic al supozitoarelor (în ultimul caz al celor care conțin antibiotice), indicîndu-se și metodele folosite în acest scop.

Lucrarea alcătuită pe baza a 42 de referate, prezintă un interes nu numai pentru farmaciștii din industria de medicamente, dar și pentru cei din oficină.

I. Popa

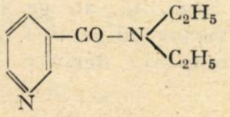
Cercetări în seria N-metilpiperazinei (III)

Derivați ai acizilor nitrobenzoici și ai acizilor nicotinici cu eventuală acțiune cardiovasculară

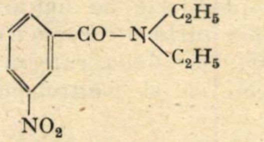
Dr. farm. E. **Pușcaru**, dr. farm. V. **Zotta**, farm. **Margareta Popescu**, farm. **Ana Serper**, farm. **Jana Hociung**, farm. **Ana Gașmet**, farm. **Rodica Ionescu**

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, București

Încă din anul 1946, Erlenmayer, Jung și Sorkin (1), în lucrările lor, au atras atenția asupra unei analogii, în acțiunea farmacodinamică, între amidele acizilor din seria piridinei și amidele acizilor aromatici cu grupări nitro pe nucleu. Autorii fac aceste constatări în urma verificărilor biologice, pe care le execută asupra unor N, N-dietilamide, din seria piridinei și a compușilor analogi din seria acizilor nitrobenzoici, preparați în acest scop. Autorii arată că dintre produșii luați în studiu, N, N-dietilamida acidului m-nitrobenzoic prezintă o acțiune analeptică, acceleratoare a frecvenței și volumului respirator, similară N, N-dietilamidei acidului nicotinic (Coramina, Cordiamina), medicament devenit clasic, cunoscut prin activitatea se analeptic-cardiacă, preparat și de industria noastră de medicamente.

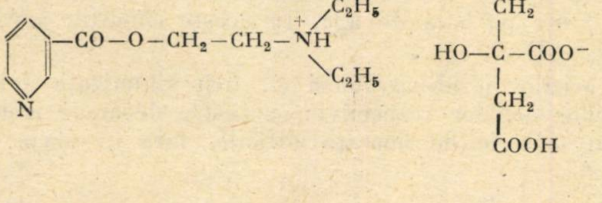


Cordiamina



Dietilamida acidului m-nitrobenzoic

Cercetări mai recente, în grupa medicamentelor cu acțiune cardiovasculară, au confirmat importanța derivaților acizilor piridincarbonici. Nu de mult a fost introdus în terapeutică un nou produs, un ester bazic al unui acid din seria piridinei și anume esterul N, N-dietilaminoetilic al acidului nicotinic, întrebuințat sub formă de citrat și cunoscut sub numele de Euclidan (2).

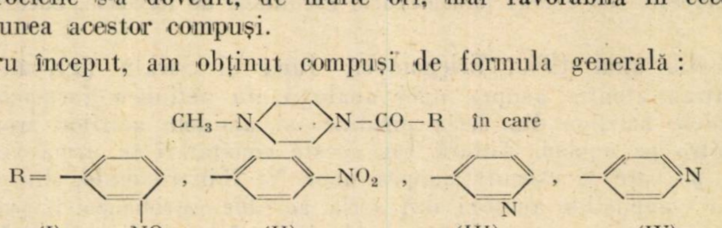


Experimentările clinice au arătat că acest compus posedă o marcată acțiune vasodilatatoare, produce o accelerație a circulației sanguine, stimulează respirația celulară și este indicat în miocardita cronică, oboseala miocardului și în tulburări ale circulației periferice; se pare că, din punct de vedere chimic, toată această activitate este justificată prin prezența nucleului piridinic din molecula sa.

În ideea obținerii de noi substanțe cu activitate cardiovasculară și în continuarea lucrărilor noastre (5, 6) în seria derivaților N-metilpiperazinei, în lucrarea de față ne-am propus a sintetiza unii compuși, care să aibă în constituția lor, pe lîngă acest heterociclu, grupări, care așa cum am arătat mai sus, imprimă compușilor o acțiune netă, în această grupă farmacodinamică.

În ceea ce privește importanța prezenței grupării N-metilpiperazinei în structura chimică a unor valoroși produși introduși, în ultimul timp, în terapeutică, am arătat acest lucru în cercetările noastre anterioare (5, 6). În plus, includerea atomilor de azot a unor catene liniare în nucleu heterociclic s-a dovedit, de multe ori, mai favorabilă în ceea ce privește acțiunea acestor compuși.

Pentru început, am obținut compuși de formula generală:



(I) (II) (III) (IV)

Produșii preparați de noi nu au fost găsiți citați în literatura, pe care am putut să o consultăm. La toți acești derivați, s-au stabilit condițiile de preparare și s-au executat determinările cantitative necesare.

Verificările farmacodinamice ale produșilor sintetizați, vor arăta, în comparație cu produsele cu acțiune bine stabilită, în ce măsură prezența N-metilpiperazinei influențează activitatea farmacodinamică, diferențiind totodată, calitativ, cele două categorii de compuși: derivați ai acizilor β- și γ-piridincarbonici, m- și p-nitrobenzoici.

Discuții asupra metodelor de preparare

În vederea sintetizării acestor produși, am folosit o metodă generală de preparare și anume: condensarea clorurilor acizilor respectivi cu N-metilpiperazină, în mediu de benzen-anhidru.

Condițiile de lucru sînt puțin diferite pentru cele două categorii de compuși: derivați ai acizilor nitrobenzoici și ai acizilor piridincarbonici.

Derivații acizilor nitrobenzoici au fost preparați folosindu-se la 1 mol de clorură a acidului respectiv, 2 moli de N-metilpiperazină.

Temperatura optimă a condensării este între 4 și 6°, urmată de încălzire timp de 2 ore pe baia de apă. În aceste condiții, am obținut randamente de 82% (3).

Derivații acizilor piridincarbonici au fost sintetizați, folosindu-se clorhidrații clorurilor acizilor respectivi; aceasta, deoarece izolarea clorurilor ar fi necesitat o serie de operații dificile, fără avantaje deosebite. Am

stabilit proporțiile dintre reactanți, și anume 1 mol clorhidrat al clorurii acidului respectiv la 3 moli de N-metilpiperazină.

Temperatura optimă de reacție este între 10 și 12°, urmată fiind de o încălzire timp de 2 ore, pe baia de apă. Randamentele obținute au fost de 30% (4).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

CLORURA ACIDULUI M-NITROBENZOIC

Urmînd indicațiile date în literatură am obținut acest produs prin clorurarea acidului respectiv cu pentaclorură de fosfor.

Rd. 84% P. t.=83° P. f.=158°/20 mm.

I. *1-(m-Nitrobenzoil)-4-metil-piperazina*

Într-un balon prevăzut cu agitator, refrigerent și pîlnie de picături, se introduc 5 g (0,049 moli) de N-metilpiperazină, dizolvate în 75 ml benzen anhidru.

Se răcește la 0°, apoi se adaugă picătură cu picătură 4,5 g (0,024 moli) de clorură a acidului m-nitrobenzoic, dizolvate în 35 ml benzen anhidru. În timpul adăugării, temperatura se menține între 4 și 6°, apoi se încălzește pe baia de apă, la reflux, timp de 2 ore.

Se tratează cu 200 ml de soluție de hidroxid de sodiu 8%, se separă stratul benzenic, iar soluția apoasă se extrage de două ori, cu cîte 50 ml de benzen. Extrasele benzenice reunite se usucă pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare și alungarea solventului, produsul obținut se recristalizează din ligroină.

Produs cristalin, alb-gălbui, solubil la rece în benzen și cloroform, la cald în apă, alcool, eter de petrol și ligroină.

P.t.=96—97° (ligroină) Rdt. 82%.

Pentru $C_{12}H_{15}N_3O_3$	*calculat*	*găsit*
gr. mol.=249,264	C = 57,81%	57,94%
	H = 6,06%	6,14%
	N = 16,85%	16,61%

II. *1-(p-nitrobenzoil)-4-metilpiperazină*

Lucrînd în condițiile menționate pentru compusul precedent, din 7,5 g (0,0735 moli) de N-metilpiperazină în 112 ml benzen anhidru și 6,7 g (0,036 moli) de clorură a acidului p-nitrobenzoic în 18 ml benzen anhidru, am obținut un compus galben cristalin. P.t. = 98—99° (ligroină). Rdt. 82%. Solubil în benzen și cloroform și foarte solubil, la cald, în apă și alcool.

Pentru 1 $C_{12}H_{15}N_3O_3$	*calculat*	*găsit*
gr. mol, 249,264	C = 57,81%	57,59%
	H = 6,06%	6,10%
	N = 16,85%	16,64%

CLORURA ACIDULUI NICOTINIC (CLORHIDRAT)

Modificînd unele indicații din literatură, din 7 g (0,0568 moli) de acid nicotinic și 70 g (0,588 moli) clorură de tionil, prin încălzire 2 ore la reflux, după alungarea excesului clorurii de tionil, am obținut compusul cu Rdt. 90%.

III. *1-Nicotinoil-4-metilpiperazină*

Peste o suspensie de 6 g (0,0337 moli) de clorhidrat al clorurii acidului nicotinic, în 30 ml benzen anhidru, se adaugă picătură cu picătură 12 g (0,119 moli) de metil-piperazină.

Se răcește inițial la 3—4° și, în tot timpul adăugării metilpiperazinei, se menține temperatura între 10 și 12°, pentru ca reacția să nu devină prea violentă.

La sfîrșitul reacției, se mai adaugă 15 ml benzen anhidru și se refluxează timp de 2 ore, pe baia de apă. După răcire, se tratează cu 375 ml de soluție de hidroxid de sodiu 30%. Se separă stratul benzenic, iar stratul apos se epuizează de 3 ori, cu cîte 150 ml de benzen. Se filtrează extrasele benzenice, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru.

După filtrare și alungarea solventului, produsul se distilează la presiune scăzută. Se obține un ulei galben, care apoi cristalizează ; solubil în apă, insolubil în ligroină și eter de petrol.

P. f. = 210 – 213°/20 mm P. t. = 38 – 40° Rdt = 30%

Pentru $C_{11}H_{15}N_3O$	*calculat*	*găsit*
gr. mol. = 205,254	C = 64,36%	64,10%
	H = 7,36%	7,52%
	N = 20,47%	20,22%

CLORURA ACIDULUI IZONICOTINIC (CLORHIDRAT)

Lucrînd în aceleași condiții indicate pentru clorura acidului nicotinic, din 6 g (0,048 moli) de acid izonicotinic și 60 g (0,504 moli) clorură de tionil, am obținut produsul cu un Rdt. = 90%.

IV. *1-Izonicotinoil-4-metilpiperazină*

Lucrînd în condițiile descrise pentru compusul precedent, din 4 g (0,022 moli) de clorhidrat al clorurii acidului izonicotinic dizolvate în 20 ml de benzen anhidru și 8 g (0,079 moli) de N-metilpiperazină, se obține un produs cristalin, solubil în apă, foarte solubil în benzen, cloroform, puțin solubil în eter de petrol. Rdt. 30%. P.t. = 83—84% (eter de petrol).

Pentru $C_{11}H_{15}N_3O$	*calculat*	*găsit*
gr. mol. = 205,254	C = 64,36%	64,10%
	H = 7,36%	7,56%
	N = 20,47%	20,36%

Concluzii

Cercetările efectuate, în ultimul timp, au scos în evidență activitatea derivaților piridincarbonici și nitrobenzoici, în terapia cardiovasculară ; dintre acești compuși, Cordiamina (Coramina) și esterul N, N-dietilamino-etilic al acidului nicotinic (Euclidan) au intrat în terapeutică.

Luînd ca punct de plecare lucrările efectuate în această direcție am preparat o serie de noi produși, care se deosebesc de cei menționați prin includerea atomului de azot din catena laterală într-un heterociclu N-metilpiperazinic, cunoscut prin activitatea sa farmacodinamică; modificările de acest gen duc, în mod frecvent, la produși mai activi din punct de vedere terapeutic.

În acest scop, am obținut următorii compuși noi, necitați în literatura de specialitate:

— 1-(m-nitrobenzoil)-4-metilpiperazina;

— 1-(p-nitrobenzoil)-4-metilpiperazina;

— 1-nicotinoil-4-metilpiperazina;

— 1-izonicotinoil-4-metilpiperazina.

Tuturor acestor compuși li s-au făcut determinările cantitative necesare, urmînd a se face verificarea lor biologică, care va diferenția calitativ cele două categorii de produși.

BIBLIOGRAFIE

1. ERLENMAYER H., JUNG P., SORKIN E. — *Helv. chim. Acta.*, 1946, nr. 29; *C. A.*, 1960, 1947, vol. 41, p. 1 671; *C. Z.*, 1946, vol. I, p. 340.
2. * * * — Produits pharmaceutiques, 1961, vol. 16, nr. 4, p. 200.
3. CHIAVARELLI S., CORNILLON O., MARINI-BETTOLO C. B. — *Rend. Ist. sup. Sanita.*, 1955, nr. 18, p. 1 023-1 032; *C. A.*, 1958, vol. 52, p. 6 340.
4. MASSARANI E. — *Farmaco*, 1957, nr. 12, p. 673—675; *C. A.*, 1958, vol. 52, p. 4 640.
5. PUŞCARU E., POPESCU M., SERPER A., HOCIUNG J., GAŞMET A., SPĂTARU R. — Cercetări în seria N-metilpiperazinei I. Sinteza N-metilpiperazinei (Comunicare făcută la sesiunea științifică a cadrelor didactice din I.M.F., oct. 1960, nepublicată).
6. PUŞCARU E., ZOTA V., SERPER A., POPESCU M., HOCIUNG J., GAŞMET A.. SPĂTARU R. — *Farmacia (București)*, 1961, nr. 6, p. 345.

Articol intrat în redacție la 2.X.1961.

Indicele de clasificare: 615.711.481.

Е. Пушкару, В. Зотта, Маргарета Попеску, Ана Серпер, Жана Хочунг, Ана Гашмет, Родика Ионэску — ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ N-МЕТИЛПИПЕРАЗИНА (III). ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОБЕНЗОЙНЫХ И НИКОТИНОВЫХ КИСЛОТ, ОБЛАДАЮЩИХ ВОЗМОЖНЫМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ ЭФФЕКТОМ

E. Puşcaru, V. Zotta, Margareta Popesco, Ana Serper, Jana Hociung, Ana Gaşmet, Rodica Ionesco — RECHERCHES CONCERNANT LA SÉRIE DE LA N-MÉTHYLE-PIPERAZINE (III). DÉRIVÉS DES ACIDES NITROBENZOIQUES ET DES ACIDES NICOTINIQUES AVEC UNE ÉVENTUELLE ACTION CARDIO-VASCULAIRE.

E. Puşcaru, V. Zotta, Margareta Popescu, Ana Serper, Jana Hociung, Ana Gaşmet, Rodica Ionescu — INVESTIGATIONS ON THE N-METHYLPIPERAZINE SERIES (III). DERIVATIVES OF THE NITROBENZOIC AND NICOTINIC ACIDS WITH POSSIBLE CARDIOVASCULAR ACTION.

E. Puşcaru, V. Zotta, Margareta Popescu, Ana Serper, Jana Hociung, Ana Gaşmet, Rodica Ionescu — UNTERSUCHUNGEN IN DER REIHE DES N-METHYLPIPERAZINS (III). ABKÖMMLINGE DER NITROBENZOESÄUREN UND DER NIKOTINSÄUREN MIT EVENTUELLER KREISLAUFWIRKUNG.

REFERAT

ACUMULAREA ŞI TOXICITATEA ÎN DOZAJUL FALS AL SULFANILAMIDELOR, **Ekkehard Krüger-Thiemer** şi **Paul Bünger**, Arzneim. Forsch., 1961, vol. XI, nr. 9, p. 867—874.

Concepţia de acumulare, care este binecunoscută la glucozizii digitalei, este analizată pe baza teoriei schemei de dozaj optim. Fenomenul de acumulare nu este datorat mărimii dozei administrate, ci numai intervalului *t* dintre două administrări sau raportului de doze D*/D. Această nouă definire a raportului de doze reprezintă coficientul raportului dintre doza iniţială D^0 şi doza de întreţinere D. Acumularea, ca şi toate erorile de conceput ale dozajului, poate fi clasificată în 3 tipuri: erori în intervalul de dozare *t*, raportul de doze D*/D şi doza relativă de întreţinere D/G. Graficul nedorit al curbei de acumulare poate fi corectat prin doza de adaptare D^a, fără întreruperea tratamentului. Datorită diferenţelor în timpul jumătăţii de eliminare $t_{50\%}$, este necesară pentru rearanjarea schemei de dozaj diferit, pentru diferiţi derivaţi sulfanilamidici. Schemele de dozaj care nu intră în bilanţul acestor diferenţe pot rezultá din dozajul fals, antrenînd efecte toxice. Dozajul necuprins în scheme cu privire la *t* şi D*/D, bazat pe valorile $t_{50\%}$ este gîndit pentru toate sulfanilamidele importante. Diferenţele individuale din timpul jumătăţii de eliminare $t_{50\%}$ a aceleaşi sulfanilamide, la diferiţi indivizi, sînt în special menţionate. Aceasta înlocuieşte necesitatea ajustării dozelor individuale ca la glucozizii digitale. Doi coeficienţi diferiţi ai toxicităţii renale N_{tox} şi N_{tox}^{ac} sînt definiţi pentru fiecare derivat de sulfanilamidă. Aceşti coeficienţi sînt luaţi în consideraţie, ţinînd seama de influenţa următorilor factori: doza aplicată, intervalul de dozaj, cantitatea de metaboliţi în urină, solubilitatea metaboliţilor la un anumit pH al urinii, volumul de urină excretată în 24 de ore, asupra efectului periculos al cristalizării derivatului de sulfanilamidă, a metabolitului sau a N_4-acetilderivatului, pe traiectul urinar.

I. Popa

Dozarea în mediu neapos a codeinei şi luminalului din produsul „codenal"

Farm. R. Vasiliev, farm. Vera Scîntee, farm. Elena Sişman
Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Sub denumirea de codenal, industria naţională de medicamente prepară un produs tipizat, în formă de comprimate, care conţin codeină şi luminal (0,02g feniletilbarbiturat de codeină pentru un comprimat) (1).

Asociaţii similare sînt cunoscute sub diferite denumiri ca : acedican, phenacodin (1) etc.

Studii microtermice prin metoda de contact, făcute recent, au determinat pe unii cercetători (2) să ajungă la concluzia că amestecul binar luminal — codeină, nu duce la combinaţii moleculare, ci prezintă un aspect tipic de sistem izodimorf (soluţie solidă).

Din aceste motive vom trata în prezenta lucrare codenalul, ca un amestec de codeină cu luminal şi nu ca o combinaţie — feniletilbarbiturat de codeină — aşa cum este uneori considerat.

Pentru dozarea luminalului şi a codeinei din amestecuri medicamentoase, în literatura de specialitate, sînt descrise diferite procedee bazate pe extracţii selective cu solvenţi organici (3).

Componenta extrasă poate fi dozată gravimetric, volumetric etc.

Introducerea metodelor de titrare în medii neapoase în controlul medicamentelor a deschis noi perspective de dozare a diferitelor substanţe, substituind metodele clasice laborioase şi mai puţin precise.

Astfel, codeina din săruri, precum şi din unele amestecuri medicamentoase (alături de aspirină, fenacetină etc.), a fost dozată în mediu neapos (acid acetic glacial, cloroform sau amestecuri de solvenţi), potenţiometric sau vizual la diferiţi indicatori (cristal violet, roşu de fenol), cu acid p. toluensulfonic sau acid percloric (în dioxan) (4, 8).

Pentru dozarea luminalului, s-au folosit ca medii de titrare dimetilformamida (8), cloroformul (9), iar ca reactiv de titrare, metoxinul de sodiu la indicator albastru de timol.

Se cunosc şi alte procedee în care mediul neapos este constituit din amestecuri de solvenţi (10, 11).

În vederea stabilirii unei metode de dozare directă a codeinei şi a luminalului din produsul codenal, ne-am orientat cercetările în domeniul titrărilor în mediu neapos.

Principiul metodei

Cercetările noastre au arătat că folosind solvenți corespunzători, codeina și luminalul pot fi dozate direct din codenal fără o prealabilă separare.

Pentru dozarea codeinei a fost necesar să punem la punct, în prealabil, o nouă metodă, folosind ca mediu de titrare alcool metilic, ca reactiv de titrare acid percloric în dioxan, iar ca indicator, albastru de timol. Această metodă ne-a permis să dozăm, cu rezultate bune, codeina direct din codenal, alături de acidul feniletilbarbituric (luminal).

Pentru dozarea luminalului alături de codeină, dimetilformamida s-a dovedit a fi solventul potrivit, folosind ca reactiv de titrare metoxidul de sodiu, iar ca indicator, albastru de timol.

TEHNICA DE LUCRU

Reactivii necesari :

— soluție de acid percloric, 0,10 n în dioxan cu normalitatea stabilită pe urotropină sau piramidon ;

— soluție de metoxid de sodiu 0,10 n preparată astfel : se dizolvă 2,5 g de sodiu metalic în porțiuni mici, în 150 ml de alcool metilic și se completează cu benzen la 1 000 ml. Normalitatea soluției se stabilește pe acid succinic ;

— alcool metilic ;

— dimetilformamidă ;

— soluție indicator-albastru de timol 0,5%, în alcool metilic.

Dozarea codeinei. Se cîntăresc, la balanța analitică, aproximativ 20 de comprimate fin pulverizate (echivalent cu aproximativ 0,20 g de codeină), se agită 5 minute cu 30 ml de alcool metilic. Se adaugă 4—5 picături de soluție indicator-albastru de timol și se titrează cu o soluție de 0,10 n de acid percloric în dioxan, de la galben, la roșu violaceu.

1 ml de soluție de acid percloric 0,10 n = 0,03174 g de codeină (monohidratată).

Dozarea luminalului. Se cîntăresc, la balanța analitică, aproximativ. 20 de comprimate fin pulverizate (echivalent cu aproximativ 0,15 g de luminal), se agită cu 25 ml de dimetilformamidă neutralizată în prealabil cu o soluție de 0,10 n de metoxid de sodiu, la indicator albastru de timol și se titrează cu soluție de 0,10 n de metoxid de sodiu pînă la viraj, de la galben la albastru.

1 ml soluție de metoxid de sodiu 0,10 n = 0,02322 g luminal.

Rezultatele obținute la dozarea codeinei și luminalului din comprimatele de codenal sînt înscrise în tabelul I și II.

Discutarea și interpretarea rezultatelor

Pentru dozarea codeinei din codenal, metodele cunoscute în literatură nu ne-au dat rezultate satisfăcătoare.

Ținînd seama că, codeina (baza) se găsește alături de acidul feniletilbarbituric, pentru dozarea ei am căutat să utilizăm un solvent cu acțiune diferențială, care să micșoreze constanta de disociere globală a acidului feniletilbarbituric, fără a influența apreciabil constanta de disociere globală a acidului titrat.

Tabelul I

Dozarea codeinei din produsul codenal

Nr. crt.	Cantitatea găsită în mg/comprimat	Eroarea față de M
1	10,90	+0,01
2	10,90	+0,01
3	10,82	−0,07
4	10,88	−0,01
5	11,15	+0,26
6	10,80	−0,09
7	10,88	−0,01
8	10,74	−0,15
9	10,89	0
10	10,92	+0,03

$M = 10{,}89$; $S_M = 0{,}034$; $S = 0{,}107$

$\alpha = 0{,}95$; $t_\alpha = 2{,}26$; $A = 10{,}89 \pm 0{,}077$

Tabelul II

Dozarea luminalului din produsul codenal

Nr. crt.	Cantitatea găsită în mg/comprimat	Eroarea față de M
1	7,89	−0,03
2	7,81	−0,11
3	7,96	+0,04
4	8,03	+0,09
5	7,89	−0,03
6	7,96	+0,04
7	7,86	−0,06
8	7,97	+0,05
9	7,97	+0,05
10	7,84	−0,08

$M = 7{,}92$; $S_M = 0{,}021$; $S = 0{,}06$;

$\alpha = 0{,}95$; $t_\alpha = 2{,}26$: $A = 7{,}92 \pm 0{,}045$

Un astfel de solvent s-a dovedit a fi alcoolul metilic, care ne-a permis să punem la punct o nouă metodă pentru dozarea codeinei, folosind ca reactiv de titrare acidul percloric (în dioxan), iar ca indicator albastru de timol.

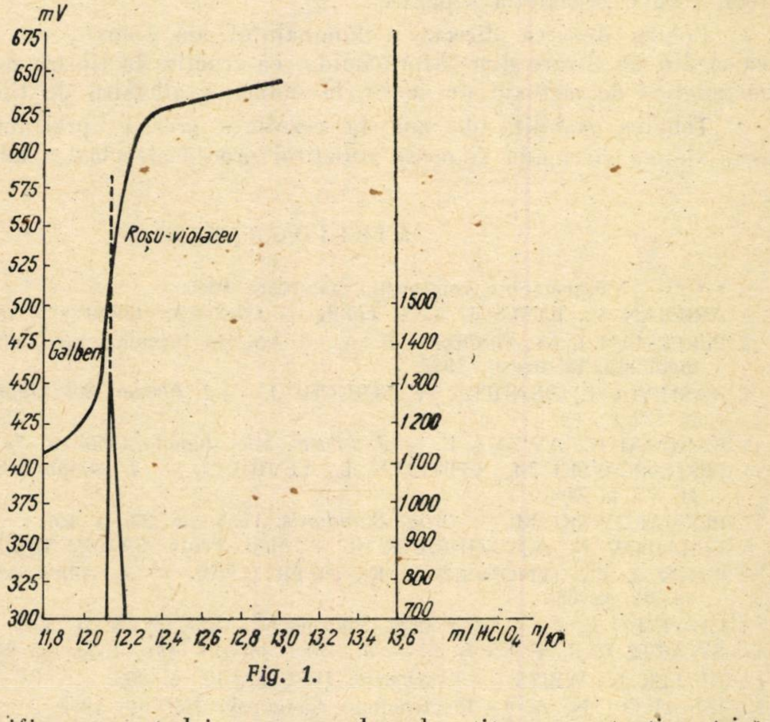


Fig. 1.

Pentru verificarea metodei am procedat la titrarea potențiometrică (electrozi platin + calomel) a codeinei (bază), cu concomitentă urmărire a virajului indicatorului.

Pe baza datelor obținute, am trasat curbele (fig. 1), din care rezultă că virajul indicatorului coincide cu incrimentul maxim de potențial.

În condițiile de lucru astfel stabilite, prezența acidului feniletilbarbituric nu stînjenește dozarea codeinei.

Pentru titrarea acidului feniletilbarbituric, am experimentat unele metode descrise în literatură (8, 9) și am ajuns la concluzia că, în cazul nostru solventul corespunzător este dimetilformamida, reactivul de titrare, metoxidul de sodiu (în soluție benzenmetanolică), la indicator albastru de timol.

Spre deosebire de metodele oficializate pentru dozarea componentelor din codenal, prin metoda propusă de noi, se obține un viraj brusc, ceea ce prezintă avantaj asupra precizării rezultatelor.

Concluzii

Am pus la punct o metodă de dozare directă, în mediu neapos, a codeinei și a luminalului din produsul codenal.

Pentru dozarea codeinei am stabilit, în prealabil, o metodă nouă, folosind ca mediu de titrare alcoolul metilic, respectiv, de titrare soluție de acid percloric în dioxan, la indicator albastru de timol.

Această metodă ne-a permis, să dozăm, cu rezultate bune, codeina direct, fără o prealabilă separare.

Pentru dozarea directă a luminalului am folosit, cu rezultate bune, ca mediu de titrare dimetilformamida, ca reactiv de titrare o soluție benzenmetanolică de metoxid de sodiu, la indicator albastru de timol.

Tehnica stabilită de noi dă rezultate precise, prezintă avantajul că este simplă și rapidă și poate substitui procedeele clasice laborioase.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Medicamente romînești, București, 1960.
2. ARIEȘAN V., IONESCU C. și colab. — *Farmacia (București)*, 1961, nr. 2, p. 65.
3. PERELMAN I. M., BRODSKI B. A. — Analiza formelor medicamentoase, Editura medicală, București, 1957.
4. KASHIMA T., ASAHINA H., SHIUCHI J. — *J. Pharm. Soc. Japan.*; 1955, nr. 75, p. 329.
5. SAKURAI H., AWADA E. — *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1956, nr. 76, p. 1 026.
6. PERNAROWSKI M., CHATTEN L., LEVID G. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1954, ed. 73, p. 746.
7. PERNAROWSKI M. — *Drug. Standards*, 1955, nr. 23, p. 157.
8. IZMAILOV N. A., DZIUBA N. P. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1960, nr. 6, p. 7—12.
9. RYAN J. C., YENOWSKI L. K., PIFER C. W. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1954, ed. 43, p. 656.
10. CHATTEN L. G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, nr. 8, p. 504.
11. SWARTZ C. J., FOSS N. E. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1955, ed. 44, p. 217.
12. KELLER N. WEISS — *Pharmazie*, 1957, nr. 12, p. 462.
13. IZMAILOV N. A. — Electrohimia rostvorov, Harkov, 1959.
14. VASILIEV R., MANGU M., SIȘMAN EL. — Comunicare făcută la Conferința interregională Hunedoara-Deva, 16.VII.1961 (în curs de publicare).

Articol intrat în redacție la 4.X.1961.

Indicele de clasificare: 615.452 Codenal: 545.

РЕЗЮМЕ

Р. Васильев, Вера Скынтейе, Елена Шишман — ОПРЕДЕЛЕНИЕ В НЕВОДНОЙ СРЕДЕ КОДЕИНА И ЛУМИНАЛА В ПРЕПАРАТЕ „КОДЕНАЛ"

Авторы разработали непосредственный метод определения в неводной среде кодеина и луминала в препарате „Коденал".

Для определения кодеина применяется новый способ, использующий в качестве титровальной среды метиловый спирт, а в качестве титрующего реактива — раствор перхлорной кислоты в диоксане, с индикатором тимолом синим.

Для непосредственного определения луминала в качестве титровальной среды использовали диметилформамид, а для титрования — раствор метоксинатрия с индикатором тимолом синим.

RÉSUMÉ

R. Vasiliev, Vera Scîntee, Elena Şişman — LE DOSAGE EN MILIEU NON-AQUEUX DE LA CODÉINE ET DU LUMINAL CONTENUS DANS LE PRODUIT „CODENAL".

Les auteurs ont mis au point un dosage direct en milieu non-aqueux de la codéine et du luminal contenus dans le produit „Codenal".

Pour le dosage de la codéine on a élaboré une nouvelle méthode en utilisant comme milieu de titrage l'alcool méthylique et comme réactif de titrage la solution d'acide perchlorique dans du dioxane, à l'indicateur bleu de thymol.

Pour le dosage direct du luminal on a employé comme milieu de titrage la diméthylformamide et comme réactif de titrage une solution de métoxide de sodium, à l'indicateur bleu de thymol.

SUMMARY

R. Vasiliev, Vera Scîntee, Elena Şişman — DETERMINATION IN NON-AQUEOUS MEDIUM OF THE CODEINE AND LUMINAL CONTENTS OF „CODENAL".

A direct method for the determination in a non-aqueous medium of the codeine and luminal contents of „Codenal" is established.

In order to determine the codeine contents, a new method is devised, using as titration medium methylic alcohol and as reagent perchloric acid solution in dioxan, with thymol blue indicator.

For direct determination of luminal, dimethylformamide is used as titration medium, and as reagent sodium methoxide solution, with thymol blue indicator.

ZUSAMMENFASSUNG

R. Vasiliev, Vera Scîntee, Elena Şişman — MENGENMÄSSIGE BESTIMMUNG IN NICHT WÄSSERIGER LÖSUNG VON CODEIN UND LUMINAL IN PRÄPARAT „CODENAL".

Verff. haben ein direktes Verfahren zur mengenmäßigen Bestimmung in nichtwässeriger Lösung von Codein und Luminal im Präparat „Codenal" ausgearbeitet.

Zur Bestimmung von Codein ist ein neues Verfahren vorgeschlagen worden, wobei als Titrationlösung Methylalkohol, als Titrationsreagens eine Lösung von Hyperchlorsäure in Dioxan und als Indikator Thymolblau verwendet wird.

Zur direkten Bestimmung von Luminal wurde als Titrationslösung Dimethylformamid, als Titrationsreagens eine Lösung von Natriummethoxyd und als Indikator Thymolblau verwendet.

R E F E R A T

UNELE CONSIDERAŢII ASUPRA POMEZILOR, L. **Nogueira Prista**, Rev. Portuguesa de Farmacia, XI, 2, 89—116, 1961

Autorul prezintă un referat general cuprinzînd unele consideraţii asupra pomezilor. După ce arată deosebirile între pomezi, unguente, cerate, glicerolate, paste, destinaţia fiecărei forme farmaceutice, condiţiile de penetraţie, considerente generale asupra excipienţilor şi a medicamentelor înglobate în ele.

Excipienţii sînt împărţiţi în: 1) excipienţi hidrofobi (vaselina, axungia, ceara, uleiuri vegetale, silicone); 2) excipienţi acvouleioşi, care formează emulsii de tipul A/O (lanolină, alcool cetilic, monostearat de gliceril, colesterol, uleiuri hidrogenate, SPANS); 3) excipienţi uleioapoşi sau lavabili (stearaţi alcalini, stearat de glicol, alchilsulfaţi şi sulfonaţi de tip emulsii O/A, Tweenuri); 4) excipienţi hidrofili (alchilceluloze, alginat de sodiu, pectine, agar-agar, bentonita, polietilenglicoli, carbowax).

Pentru fiecare excipient sau tip de excipient, se scot în evidenţă proprietăţile lor fizicochimice, care prezintă un interes deosebit pentru farmacie.

Un alt capitol al lucrării cuprinde metodele de preparare ale pomezilor (prin topire sau prin încorporare de soluţii, folosirea unor amestecuri de excipienţi) şi condiţiile în care sînt efectuate acestea. Sînt arătate stabilităţile emulsiilor de tip O/A şi A/O şi valorile fiecărui excipient în privinţa stabilităţii, acidul oleic fiind luat ca unitate.

Alte capitole, mai puţin extinse, cuprind controlul pomezilor, determinarea pH, determinarea consistenţei, controlul difuziunii şi penetraţiei pomezilor.

Referatul general, alcătuit pe baza a 150 de referate, cu material bibliografic recent, prezintă un deosebit interes pentru practica farmaceutică.

I. Popa

1. *Propuneri pentru îmbunătăţirea calităţii unor unguente oftalmice*

Farm. I. Abrudan, farm. A. Farkas, farm. V. Georgesi, farm. M. Mathe-Szabo, farm. M. Pop, farm. A. Popescu farm. R. Schneider, farm. E. Surtea, farm. E. Szekernyes, farm. A. Szánto, farm. E. Weinrich (farmaciile nr. 89, 90, Cluj)

Bazele de unguent prescrise frecvent de oftalmologi se mărginesc la amestecuri de vaselină-lanolină şi parafină lichidă. În afară de condiţiile generale, pe care trebuie să le îndeplinească unguentele, la cele oftalmice specificul este determinat de interacţiunea unguentului cu mediul lacrimal. F.R.VII prevede: „Dacă în prescripţiile medicale nu este specificată baza de unguent, se va folosi unguent simplu". Cu alte cuvinte prevede şi pentru unguente oftalmice o bază anhidră, care dă emulsii de tip A/O. Formarea emulsiei se face la nivelul mucoasei oculare.

Noi ne-am propus a prepara şi a pune la dispoziţia Clinicii de oftalmologie din Cluj diferite baze de unguent care să aibă, pe lîngă o toleranţă bună, şi o acţiune terapeutică mai satisfăcătoare decît amestecul de vaselină cu lanolină.

În literatură se conturează tendinţa de a folosi baze de unguente cu proprietăţi diferite, specifice substanţelor încorporate şi acţiunii terapeutice urmărite. În colaborare cu colectivele care s-au ocupat cu toleranţa, absorbţia şi mărimea particulelor substanţelor active suspendate în baze de unguent, am preparat baze, care au fost studiate din punctele de vedere mai sus arătate. Bazele preparate sînt prezentate în tabelul I şi sînt numerotate de la 1 pînă la 6. Acestea sînt anhidre grase, care au fost folosite mai mult prin încorporarea a 40% apă, adică sub forma de emulsii de tip A/O. Am preferat bazele de tip emulsie, deoarece prezenţa emulgatorilor ridică vîscozitatea aparentă, iar adeziunea pe mucoasa umedă contribuie la o dispersiune avansată, formînd un film protector, care menţine gradul de dispersiune iniţial.

Baza nr. 7 este un hidrogel de metilceluloză 4%, fără adaos de glicerină. Prezenţa glicerinei s-a dovedit a fi necorespunzătoare. În tabelul I nu este cuprinsă baza denumită iniţial 7, amintită în lucrarea de mai sus, care datorită conţinutului de strearat de zinc, s-a dovedit a fi netolerată de animalele de experienţă. Am folosit şi alte baze asociate. Ele sînt compuse dintr-o bază anhidră (de la 1 la 6) 60% şi 40% din hidrogel metilceluloză 4%. Bazele asociate în aceste proporţii îşi menţin caracterul de tip emulsie A/O şi stabilitatea emulsiei. Ingredientele folosite au corespuns F.R.VII sau altor tratate. Menţionăm doar că vîscozitatea vaselinei

Tabelul I

Felul substanței	Nr. de ordine a bazelor de unguent[1]					
	1	2	3	4	5	6
Alcoolum cetylicum	—	—	—	4	0,4	—
Cera flava	—	—	5	—	—	5,5
Cetaceum	—	—	5	—	—	—
Cholesterolum	1	—	—	—	—	—
Lanolinum anh.	5	10	5	5	4,6	—
Lanolinum hidr.	—	—	—	—	—	16,5
Paraffinum	—	—	—	22	—	—
Paraffinum liquid.	—	12	18	69	30	—
Vaseliumm album	94	78	67	—	65	78

[1] Aceste baze de unguent au fost elaborate în cadrul lucrării ,,Propuneri pentru îmbunătățirea calității unor unguente oftalmice", prezentată cu ocazia Zilelor farmaceutice ale regiunii Cluj (9—11.IX.1960).

folosite a fost redusă, avînd o ductilitate de circa 20 mm, la temperatura camerei. Neavînd ceară albă, ceara galbenă a fost supusă purificării prin spălare și filtrare la cald. Tehnica de preparare a fost cea cunoscută : ingredientele au fost topite, filtrate la cald prin hîrtie de filtru și sterilizate în etuvă la 160°, timp de 60 de minute. Exceptînd baza 5, restul și-au păstrat omogenitatea la temperatura camerei. Punctele de topire a bazelor grase sînt cuprinse între 35 și 36° ; pH stabilit cu ionometru este între pH 5,9 și 6,7 ; indicele de apă este cuprins între circa 120 și 200. Dependent de compoziția lor variază plasticitatea, elasticitatea, vîscozitatea, într-un cuvînt proprietățile reologice care determină consistența lor. Problema dispersiunii substanțelor active este prezentată într-un alt referat. Aici amintim numai problema substanțelor ușor solubile în apă. Dispersiunea ideală a unei substanțe active este dispersiunea moleculară, cînd substanța este dizolvată. F.R.VII indică ,,medicamentele ușor solubile în apă se dizolvă într-o cantitate mică de apă". Considerăm insuficientă această indicație, fiindcă nu se precizează că soluția preparată trebuie să se mențină stabilă, în timpul conservării unguentului de tip emulsie. Pe baza acestor considerații, noi am folosit pentru solubilizare o cantitate mai mare de solvenți decît prevede F.R.VII.

Pentru *Unguent Dionini* 2%, am procedat în felul următor: după F.R.VII, solubilitatea Dioninei este 1 : 14. Din precauție noi am folosit 1 : 18, pentru a preveni o eventuală recristalizare, solventul folosit fiind o soluție oftalmică izotonică izohidrică după formula F.H.V. Soluția obținută se filtrează ca un colir și se încorporează treptat într-o bază anhidră de la 1 la 6. Preparînd cu baze asociate, se procedează astfel : se dizolvă Dionină 2 ; 16 g de soluție oftalmică la ușoară încălzire, se omogenizează cu 20 g de gel de metilceluloză 4% și, apoi, se încorporează treptat în 60 g de bază anhidră de la 1 la 6.

Prepararea *Ung. Atropini sulf.* 1% se face identic celui cu Dionină.

Ung. Aureomycini 1% a fost preparat tot în baze asociate de tip emulsie A/O din clorhidrat de auremicină pur. Substanța fin pulverizată și

cernută (sita VIII) se omogenizează treptat cu baza anhidră și apoi, tot treptat, se încorporează gelul de metilceluloză 4%. Procedînd invers, produsul este necorespunzător. Deși unguentul cu aureomicină are un pH acid cu toleranță redusă, nu s-a tamponat deoarece ar fi fost în detrimentul conservării. Este de la sine înțeles că aceste unguente oftalmice se prepară aseptic.

Deși din punct de vedere clinic am primit rezultate bune, folosind hidrogel de metilceluloză pentru substanțele ușor solubile în apă, noi am preferat totuși bazele asociate, în special cînd unele unguente oftalmice au în compoziția lor, pe lîngă substanțe ușor solubile, și anumite substanțe insolubile, greu solubile, slab solubile, stabile în acest mediu (cloramfenicol, sulfatiazol, aureomicină, borat de zinc etc.). Colesterolul, emulgatorul folosit de noi, împreună cu metilceluloza ca stabilizator, formează un film, un strat, mai stabil decît dacă am fi folosit cele două faze prelucrate separat ca baze de unguent. Absorbția devine mai lentă, întreținînd astfel un efect constant de lungă durată, fapt confirmat și prin cercetări farmacodinamice.

Concluzii

Au fost preparate și folosite în Clinica de oftalmologie din Cluj următoarele:

1. Baze grase anhidre și hidratate de tip emulsie A/O, cu scopul de a fi comparate între ele clinic. Toate au fost bine tolerate neputîndu-se face o distincție netă între ele.

2. Gel de metilceluloză 4%, în care s-a încorporat substanțe ca aureomicină, cloramfenicol, sulfatiazol, boratul de zinc etc. Ele au fost apreciate ca bune.

3. Baze de unguent asociate (baza anhidră grasă cu gel de metilceluloză), în care s-au încorporat diferite substanțe active solubile și greu solubile în apă. Acestea au fost considerate ca cele mai bune unguente oftalmice.

Indicele de clasificare: 615.415.7 : 617.7

И. Абрудан, А. Фаркаш, В. Джорджеси, М. Мате-Сабо, М. Поп, А. Попеску, Р. Шнайдер, Е. Суртя, Е. Секерниеш, А. Санто, Е. Вайнрих — ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО КАЧЕСТВЕННОМУ УЛУЧШЕНИЮ РЯДА ГЛАЗНЫХ МАЗЕЙ

I. Abrudan, A. Farkas, V. Georgesi, M. Mathe-Szabo, M. Pop, A. Popesco, R. Schneider, E. Surtea, E. Szekernyes, A. Szanto, E. Weinrich — PROPOSITIONS POUR L'AMÉLIORATION DES QUALITÉS DE CERTAINS ONGUENTS OPHTALMIQUES.

I. Abrudan, A. Farkas, V. Georgesi, M. Mathe-Szabo, M. Pop, A. Popescu, R. Schneider, E. Surtea, E. Szekernyes, A. Szanto, E. Weinrich — SUGGESTIONS FOR IMPROVING THE QUALITY OF CERTAIN OPHTHALMIC OINTMENTS.

I. Abrudan, A. Farkas, V. Georgesi, M. Mathe-Szabo, M. Pop, A. Popescu, R. Schneider, E. Surtea, E. Szekernyes, A. Szanto, E. Weinrich — VORSCHLÄGE ZUR VERBESSERUNG DER QUALITÄT DER AUGENSALBEN.

II. *Unguente cu borat de zinc și aplicarea lor în oftalmologie*

Farm. R. Schneider, farm. A. Szánto. (Farmacia nr. 90, Cluj)

Unguentul cu borat de zinc este folosit în oftalmologie, datorită acțiunii sale adstringente, antiseptice, ca urmare a ionilor de Zn și B, în blefarite, conjunctivite acute etc. Deoarece oxidul de zinc dispersat în baze de unguente de emulsie are tendința de a forma conglomerate, uneori dure, poate deveni iritant asupra mucoasei oculare. Acidul boric și după o triturare atentă poate prezenta particule cuprinse în jurul a 100 μ, adică peste limitele bine tolerate. Probabil datorită acestor inconveniente, fabricile specializate în prepararea unguentelor oftalmice, în ultimii ani și în diferite țări, au introdus în terapie unguente cu borat de zinc singur sau asociat cu alte substanțe active. Boratul de zinc este recomandat, în literatură, ca un adstringent, antiseptic slab. În literatura de specialitate indigenă, boratul de zinc este tratat mai mult ca un produs nedorit care rezultă, ca incompatibilitate, din reacția chimică între boraxul și sulfatul de zinc. Se arată că borații, în general, derivă de la acidul metaboric sau tetraboric și, ca urmare, sînt cunoscuți diferiți borați de zinc, proprietățile lor variind în raport cu modul de preparare.

Ne-am propus să preparăm un borat de zinc cu proprietăți fizicochimice corespunzătoare pentru a fi încorporat atît în baze de unguente anhidre, cît și în hidrogel de metilceluloză sau amestecul acestora. După Ouvrard, prin topirea oxizilor de bor și de zinc și dizolvarea în apă a topiturii, se obține un borat de zinc cristalin, avînd formula $B_2O_3.3ZnO$. Fiind o pulbere cristalină, am considerat că nu se pretează pentru scopul urmărit de noi.

Am preparat tetraboratul de zinc bazic $Zn_3/B_4O_7/_2/OH/_2$, prin amestecarea soluțiilor de sulfat de zinc, de borax și de hidroxid de sodiu. Produsul este o pulbere fină, greu solubilă în apă.

Pentru a obține un borat de zinc de o finețe și mai mare, am aplicat următoarea metodă de preparare:

— într-o soluție de borax fierbinte obținută prin dizolvarea la cald a 70 g de borax în 250 g de apă, se scurge treptat o soluție fierbinte de sulfat de zinc obținută prin dizolvarea la cald a 50 g de sulfat de zinc în 50 g de apă. Se agită continuu, pînă la precipitare completă. Se filtrează precipitatul, se spală în repetate rînduri cu apă fierbinte, pînă cînd filtratul devine neutru. Se usucă la temperatura camerei. Substanța uscată trece prin sita nr. 7, fără reziduu.

Proprietăți: pulbere albă, amorfă, fără gust și miros. Este foarte puțin solubil în apă, solubil în acizi diluați. Determinarea cantitativă și stabilirea formulei s-a făcut de către colectivul Catedrei de chimie analitică de la Facultatea de farmacie din Cluj, după metoda gravimetrică rapidă, dozînd zincul sub formă de fosfat amoniacal de zinc. S-a găsit 45,62% Zn.

În colaborare cu Clinica de oftalmologie din Cluj (prof. I. Păcuraru), au fost preparate diferite unguente oftalmice:

a) borat de zinc 2% încorporat în baze de unguent anhidre;

b) în hidrogel de metilceluloză 4%;

c) în baze asociate, compuse din 60 de părți dintr-o bază de unguent de tipul A/O și 40 de părți de hidrogel de metilceluloză.

Boratul de zinc fiind o substanță foarte fină, amorfă, care nu formează conglomerate, contribuie la dispersiune prin intermediul unor substanțe relativ greu de triturat, ca de exemplu sulfatiazolul. Astfel, s-a găsit că unguentele de suspensie preparate cu cloramfenicol sau cu sulfatiazol au fost mai corespunzătoare în ceea ce privește omogenitatea, mărimea și dispersiunea particulelor în prezența boratului de zinc, decît în absența acestuia.

Unguentele amintite au fost folosite în Clinica de oftalmologie din Cluj, cu rezultate bune în blefarită, conjunctivită cronică etc.

Socotim, că boratul de zinc ar merita să fie larg folosit în oftalmologie, păstrînd proprietățile ionilor de Zn și B, putînd fi încorporat și în unguente de emulsie, sau în hidrogeluri oftalmice, dispersat în forma de suspensie.

Iindicele de clasificare: 615.415.7:617.7

Р. Шнайдер, А. Санто, — МАЗИ С БОРАТОМ ЦИНКА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

R. Schneider, A. Szanto — ONGUENTS AU BORATE DE ZINC ET LEUR APPLICATION EN OPHTALMOLOGIE.

R. Schneider, A. Szanto — ZINC BORATE OINTMENTS AND THEIR APPLICATION IN OPHTHALMOLOGY.

R. Schneider, A. Szanto — ZINKOBORATSALBEN UND IHRE ANWENDUNG IN DER AUGENHEILKUNDE.

III. *Considerații asupra preparării unguentului oftalmic de cloramfenicol și a unguentului de oxid galben de mercur*

Farm. **V. Georgiesi**, farm. **M. Pop**, farm. **A. Popescu**, farm. **E. Szekernyes**.
(Farmacia nr. 90, Cluj)

Ne-am propus de a prepara aceste unguente cu o dispersiune și omogenitate cît mai satisfăcătoare a substanțelor medicamentoase, încorporate în diferite baze de unguent.

Unguent cu cloramfenicol 0,50—1,00%

Cloramfenicolul a fost încorporat în baze de unguente, după cum urmează (tabelul I):

a) sub formă de suspensie, în bazele anhidre de la 1 la 5;

b) în hidrogelul de metilceluloză 4%;

c) dizolvat în propilenglicol 1 g în 6,6 ml, încorporat în baza de unguent emulsie nr. 7;

d) suspendat în prezența boratului de zinc 2%, în baze anhidre de la 1 la 5.

Unguentele au fost preparate cu bazele de unguente sterilizate, în condiții aseptice corespunzătoare farmaciei. S-a urmărit gradul de difuziune al preparatelor pe plăci de agar-agar, față de bacilul Friedländer, măsurîndu-se diametrul razei de extindere. Rezultatele *in vitro* au fost după cum urmează, în ordinea gradului de difuziune:

a) unguentul cu baza de metilceluloză (fără adaos de hipaginhipasol);

b) unguentul emulsie de tip A/O cu propilenglicol;

c) unguentul suspensie asociat cu borat de zinc în baze anhidre;

d) unguentul suspensie în baze anhidre.

Rezultatele privind bazele anhidre nu au fost suficient de concludente. Din punct de vedere clinic, rezultatele coincid în linii mari cu cele *in vitro*. Toate unguentele au fost bine tolerate, dînd rezultatele terapeutice scontate, în special cele cu metilceluloză, cele cu baza hidratată și cele asociate cu boratul de zinc.

Unguentul cu oxid galben de mercur

F.R.VII. prevede prepararea acestui unguent din substanța preparată industrial și încorporată într-o bază de unguent anhidră. În ceea ce privește conservarea se indică: „în borcane colorate sau de porțelan bine închise, într-un loc răcoros". F.R.VII. nu face distincție între unguentul de uz general și cel pentru uz oftalmic. Alte farmacopee prevăd încorporarea substanței, tot de proveniență industrială, în baze de unguent de tip emulsie A/O, precizînd că pentru uzul oftalmic să se prepare *ex tempore* (Farmacopeea germană, 1959, R.D.G.). Farmacopeea cehoslovacă prevede prepararea unui unguent concentrat de 10% cu precipitat galben de mercur, proaspăt preparat și încorporat, în stare umedă, într-un amestec de vaselină-lanolină anhidră, urmînd să fie diluat la concentrația cerută, *ex tempore*, tot cu aceeași bază.

Această metodă de preparare a fost elaborată încă din 1866 de Paagenstaher și reluată de Schweisinger, sub denumirea de *Ung. hydrarg. oxyd. flav pultiformis*. Unguentul cu precipitat galben de mercur, nu numai că își schimbă culoarea, ca urmare a descompunerii chimice, dar chiar unguentul organoleptic corespunzător poate da iritații locale. După Dooden și Bocker, cauza iritației nu este datorită descompunerii chimice, ci prezenței particulelor de substanță prea mari.

S-au preparat următoarele unguente:

a) unguentul cu precipitat galben de mercur pultiform 5%, cu precipitatul proaspăt obținut din hidroxid de sodiu și sublimat. Precipitarea, spălarea și încorporarea precipitatului umed, în bază de unguent vaselină-lanolină anhidră, s-a făcut la întuneric și evitînd folosirea ustensilelor metalice;

b) unguentul cu precipitat galben de mercur 2% după F.R.VII. Probele au fost păstrate în flacoane de sticlă de culoare brună, închise cu dopuri de material plastic și conservate timp de 30 de zile. Deschizînd flacoanele, în acest interval, de cinci ori, culoarea lor inițială nu s-a schimbat.

Controlul microscopic cu micrometrul ne arată următoarele:

— unguentul cu precipitat pultiform 5% arată o dispersiune uniformă a particulelor, toate sub 4 u.;

— unguentul cu precipitat galben de mercur 2%, după F.R.VII, arată particule cu mărimi între 4 și 32 μ, și anume: 73% sub 4 μ și 27% între 16 și 32 μ — aceste din urmă fiind conglomerate.

Controlînd oxidul galben de mercur luat din farmacie, după o triturare de 5 minute cu parafină lichidă părți egale, s-au mai găsit conglomerate în număr redus între 50 și 70 μ. Triturînd substanța cu baza anhidră părți egale tot 5 minute, s-au găsit particule între 4 și 50 μ. Controlînd unguentul oftalmic 2 % CIF nr. 108 283, produs din 1958, am găsit conglomerate de particule, mărimea lor fiind între 4 și 50 μ. Unguentele preparate de noi nici după 30 de zile nu ne-au arătat o schimbare în dauna dispersiunii prealabil constatată.

Concluzii

Pe baza celor arătate, se propune a prepara unguentul cu cloramfenicol, sub formă de suspensie, în hidrogel de metilceluloză 4 %, fie suspensie în bază emulsie de tip A/O.

Din cauză că oxidul galben de mercur are tendința de a forma conglomerate în timpul conservării, se propune prepararea unui unguent concentrat din substanță proaspăt precipitată și încorporată în baza de unguent, diluînd, după necesitate, *ex. tempore.*

— Se propune ca noua Farmacopee romînă să prevadă indicația ca acest unguent, pentru uz oftalmic, să fie preparat *ex. tempore.*

Indicele de clasificare: 615.415.7 : 617.7

В. Георгеши, М. Поп, А. Попеску, Е. Секерниеш — О ПРИГОТОВЛЕНИИ ХЛОРАМФЕНИКОЛОВОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ И МАЗИ НА ОСНОВЕ ЖЕЛТОЙ ОКИСИ РТУТИ

V. Georgiesi, M. Pop, A. Popesco, E. Szekernyes — CONSIDÉRATIONS SUR LA PRÉPARATION DE L'ONGUENT OPHTALMIQUE DE CHLORAMPHÉNICOL ET DE L'ONGUENT D'OXYDE JAUNE DE MERCURE.

V. Georgiesi, M. Pop, A. Popesco, E. Szekernyes — CONSIDERATIONS ON THE PREPARATION OF OPHTHALMIC CHLORAMPHENICOL AND YELLOW MERCURY OXIDE OINTMENTS.

V. Georgiesi, M. Pop, A. Popescu, E. Szekernyes — ZUR BEREITUNG DER CHLORAMPHENICOLAUGENSALBE UND DES UNG. MERCURIAL. FLAVUM.

IV. *Studiul mărimii şi dispersiei particulelor unor substanțe medicamentoase în anumite baze de unguente*

Farm. **Aurelia Farkas**, farm. **Al. Szánto**, farm. **Elena Surtea**. (Farmacia nr. 89 și 90, Cluj)

Dispersia substanțelor încorporate în unguente a fost, pînă acum, prea puțin studiată în comparație cu bazele de unguent. De aceea, ne-am propus a ne ocupa cu problema mărimii particulelor și omogenitatea dispersiunii în unguentele oftalmice de suspensie.

După Moncorps, acțiunea terapeutică a substanțelor încorporate în aceeași bază este direct proporțională cu mărimea suprafețelor obținute prin

mărunțire. Introducînd în sacul conjunctival particule solide peste o anumită limită, mai ales cristale, acestea irită corneea. Aceste unguente nu pot fi utilizate în oftalmologie. Cristalele mari și conglomeratele nu numai că pot fi iritante, dar micșorează suprafața de contact și încetinesc resorbția, aceasta făcîndu-se astfel în mod inegal.

În literatura de specialitate, se indică mărimi de particule corespunzătoare între 5 și 175 μ. Farmacopeea suedeză admite 150 μ, Leepke 60—70 μ, Nortstid și Östholm 5—10 μ, iar W. Doden și Böhler pînă la 50 μ. După F. R. VII, folosind sita nr. VII, se obțin particule de mărimi maxime în jurul a 150 μ, iar cu sita nr. VIII, particulele în jurul a 120 μ.

În scopul de a vedea, care grad de finețe a particulelor suspendate se poate realiza în condițiile existente în farmacii, am folosit microscopul. La obiectivul 40, s-a adaptat un micrometru ocular etalonat cu ajutorul unei lame Bürcker. Prin etalonare s-a determinat că o diviziune a micrometrului ocular corespunde la 4 μ. Deci cea mai mică particulă, pe care am putut-o măsura, este de 4 μ, ceea ce nu exclude existența altora mai mici. În general, fiecare determinare a fost repetată de două ori, făcîndu-se o medie.

Astfel, au fost studiate următoarele:

1. substanțele pulverizate, uscate și trecute prin sita nr. VIII, au mărimi maxime cuprinse între 60 și 120 μ;

2. tot aceleași substanțe triturate cu parafină lichidă, în părți egale, timp de 5 minute în mojar de porțelan cu suprafața netedă, am găsit particule între 4 μ și 60 μ, rar 100 μ;

3. triturate direct cu bazele de unguent 1—6, am obținut dependent de substanțe și de baze, cît și de timpul de triturare (5 min. și 8 min.), trei grupe de categorii: 4—20 μ, 20—50 μ, rar 60—70 μ.

Întrucît gradul de finețe al pulberilor este dependent și de natura substanțelor, noi ne-am îngăduit să facem următoarele categorii:

a) substanțe greu de triturat ca: sulfathiazolul, sulfanilamida, acidul boric, *natrium boricum* cristalizat, aureomicină;

b) substanțe relativ ușor de triturat: cloramfenicolul, dionina;

c) substanțe amorfe: oxidul galben de mercur, marfanil-prontalbin, boratul de zinc, stearați de zinc și calciu, oxidul de zinc, titandioxidul.

Am observat că lîngă pulverizarea și trecerea prin sită, triturarea substanței cu prima porțiune de bază este decisivă pentru calitatea unguentului, timpul de triturare minimum fiind 5 min.

Tot în această ordine de idei menționăm, că deși sulfatiazolul se comportă ca un praf fin, aparent ușor de triturat, totuși cristalele fine, aciculare, se lipesc între ele, avînd tendința de a forma conglomerate mari de cristale. Pentru a evita acest inconvenient, am preparat la nivelul farmaciei o substanță „amorfă". Dintr-o soluție de sulfatiazol de sodiu am precipitat sulfatiazolul cu HCl diluat. Substanța obținută, spălată cu apă, pînă la îndepărtarea urmelor de clor și uscată la temperatura de circa 40°, prezintă calități superioare.

Dispersia și mărimea particulelor în unguente

Am studiat aspectul microscopic al unguentelor, rezultatele fiind redate în tabelul II. Au fost urmărite omogenitatea și mărimea particulelor din 15 în 15 zile, pentru fiecare unguent, în total 30 de zile. În acest interval, nu am constatat schimbări semnificative, de unde deducem că unguentele,

preparate cu grijă, nu-şi schimbă calitatea dispersiunii şi omogenităţii timp de 15 zile, dacă sînt păstrate în borcane închise sau în tuburi, la temperatura camerei.

În tabelul II mărimea particulelor este împărţită în patru categorii: mici, sub 4 pînă la 16 μ; mijlocii, peste 16 μ pînă la 32 μ; mari, peste 32 μ pînă la 50 μ; foarte mari, în jurul a 100 şi peste 100 μ.

Tabelul II

Mărimea particulelor şi repartiţia lor

Denumirea substanţei suspendate	mici	mijlocii	mari	foarte mari	Observaţii în baze 1–6
Acidul boric 10%	29	44	22	5	necorespunzător
Aureomicina 1%	40	52	8	—	corespunzător
Cloramfenicol 1%	60	40	—	—	,,
Cloramfenic. 1% Zinc. boric. 2%	85	15	—	—	,,
Cloramfenic. 1% Zinc stearin. 5%	82	18	—	—	,,
Dionin 2%	69	11	—	—	,,
Hg. oxid flav 2% F.R.VII.	73	27	—	—	*Paraff. liq. Vaselinum album Adeps lanae* corespunzător
Hg. oxid. flav 2% Cif. nr. 108 283	82	16	—	—	corespunzător
Hg. oxid. flav 2% *pulliformi*	100	—	—	—	*Lanolinum hydr. Vaselinum* corespunzător
Natr. boricum 10 H_2O 2%	22	28	30	20	necorespunzător
Natr. boricum 1H_2O 2%	39	61	—	—	corespunzător
Marfanil-Prontalbin 5%	72	28	—	—	În baza de unguent cu sulfamidă F.R.VII. corespunzător
Sulfanilamid 5%	13	35	33	19	idem necorespunzător
Sulfatiazol 5%	48	35	13	4	idem idem
Sulfatiazol recristaliz. 5%	64	36	—	—	idem corespunzător
Sulfatiazol 5% Zinc. borat 2%	71	29	—	—	corespunzător
Zinc. borat 2%	100	—	—	—	,,
Zinc. oxid. 3%	87	13	—	—	,,

Din cele 19 feluri de unguente preparate, 4 feluri conţin cristale, respectiv conglomerate foarte mari, în proporţie de 1—10%: sulfanilamida, sulfatiazolul, acidul boric şi *natrium boricum*. *Natrium boricum* cristalizat, fiind foarte greu de triturat, l-am înlocuit cu boratul de sodiu sicc, monohidratat, preparat de noi. Unguentul preparat cu această substanţă s-a dovedit a fi corespunzător, prezentînd particule mici şi mijlocii între 16 şi 32 μ. Tehnica preparării *natrium boricum sicc.* monohidratat: am încălzit substanţa într-o capsulă de fier emailată, pe sită de asbest. Încălzirea s-a făcut cu precauţiune la temperatura de 60—70°, pentru a preveni topirea ei. După ce substanţa s-a transformat într-o masă albă, pufoasă, uşoară, se continuă cu uscarea le o temperatură mai ridicată, pînă cînd greutatea luată în lucru a scăzut cu 53%.

Acidul boric prezentînd acelaşi inconvenient, s-a înlocuit cu boratul de zinc, care a dat particule mici sub 4 μ.

Am procurat cîteva unguente oftalmice preparate în diferite farmacii: unguentul sulfamidat 5%, unguentul cu oxid de mercur 2% unguentul cu aureomicină 1%, unguentul cu dionină 2%, unguentul cu borat de sodiu 2%.

Din aceste probe, în total 12, numai 4 au fost găsite corespunzătoare. Cele necorespunzătoare nu au fost omogene, sau arătau particule foarte mari unele chiar cristale.

Concluzii

Din studiul celor peste 250 de probe analizate la micrometru, reiese că respectînd cu rigurozitate regulile preparării unguentelor și ținînd cont de natura substanțelor active și ajutătoare, precum și de modul de lucru, am obținut unguente calitativ satisfăcătoare.

Noi am considerat corespunzătoare acele unguente, care nu conțin particule mai mari de 50 μ, care prezintă o dispersiune omogenă a particulelor și care au o stabilitate în timp, de 15 zile. Nu am reușit să obținem unguente corespunzătoare care să conțină acid boric, borax cristalizat, sulfanilamidă.

Articol intrat în redacție la 19.X.1960.

Indicele de clasificare: 615.415.7-011

Аурелия Фаркаш, А. Санто, Елена Скуртя — ИЗУЧЕНИЕ РАЗМЕРА И ДИСПЕРГИРОВАНИЯ ЧАСТИЦ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ

Aurelia Farkaş, A. Szanto, Elena Scurtea — L'ÉTUDE DES DIMENSIONS ET DE LA DISPERSION DES PARTICULES DE CERTAINES SUBSTANCES.

Aurelia Farkaş, A. Szanto, Elena Scurtea — STUDY OF THE SIZE AND DISTRIBUTION OF PARTICLES IN CERTAIN SUBSTANCES.

Aurelia Farkaş, A. Szanto, Elena Scurtea — BESTIMMUNG DER GRÖSSE UND DISPERSION GEWISSER STOFFTEILCHEN.

ANTIDEPRIN

Terapia cu medicamente în stările depresive este una din problemele nerezolvate pe deplin. Tratamentul acestor stări se face şi astăzi cu bromuri şi opiacee cu efecte întîrziate, rareori cu rezultate favorabile; amfetaminele, cu rezultate scăzute, producînd fenomene paradoxale uneori; de asemenea, electroşocul cu eficacitate evidentă însă nu totdeauna ulitizat cu plăcere, atît de medic, cît şi de bolnav, datorită specificului său agresiv, precum şi datorită posibilităţii apariţiei sindroamelor psihoorganice, la terminarea curelor.

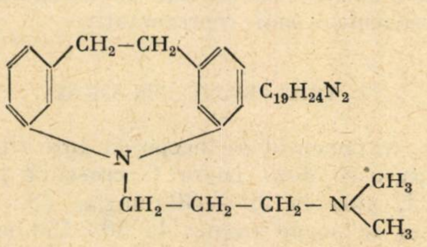
Recent, prin utilizarea medicamentelor neuroleptice şi tranchilizante în stările depresive, s-a ajuns la concluzia că rezultatele favorabile sînt limitate, avînd efecte inconstante, deseori. Se pare că singurele avantaje ale acestei terapii ar consta în ameliorări subiective ale agitaţiei şi insomniei, din stările depresive.

De curînd, medicaţia antidepresivă s-a îmbogăţit cu un nou produs — imipramina.

Efectul acestui medicament, după unii cercetători, se aseamănă cu cel produs de electroşoc. Dat fiind că produce o inversare a stării psihice, el poate fi considerat ca primul timoleptic antidepresor şi activator central.

Produsul a fost fabricat la noi în ţară avînd denumirea de Antideprin, în drajeuri a 25 mg şi în fiole de 2 ml, conţinînd fiecare 25 mg clorhidrat de N-(γ-dimetil-aminopropil)-iminodibenzil sau 5-(3′-dimetil-aminopropil)-10,11-dihidrobenzilazepin.

Substanţa corespunde următoarei formule chimice:



$C_{19}H_{24}N_2$

Structura chimică este asemănătoare medicamentelor ganglioplegice fenotiazinice, cu deosebirea că sulful este înlocuit cu un rest etilen.

Acţiunea antidepresoare este centrală, de creştere a tonusului activităţii neuropsihice. Explicaţia analitică a mecanismului de acţiune, specific în sindroamele depresive, încă nu se cunoaşte. Efectul clinic dovedeşte că Antideprinul modifică, în ansamblu, viaţa afectivă a bolnavilor.

Tratamentul cu Antideprin ușurează bolnavul de depresiunea în care se află, de anxietate și înlătură spinele psihice iritative. Acesta își revine la conștiința normală a tot ceea ce îl înconjoară și asupra lui personal. Pofta de viață și de muncă reapar treptat, apetitul și somnul de asemenea. Toate aceste aspecte clinice favorabile apar fără ca produsul să aibă acțiune stimulantă sau euforizantă.

Diferiți cercetători și specialiști psihiatri au efectuat nenumărate determinări și experimentări clinice și de laborator, toate ajungînd la aceleași rezultate favorabile, indiferent de observațiile efectuate pe parcurs ca și de natura stărilor depresive.

S-a constatat că ameliorările apar, în majoritatea cazurilor, după 2—3 săptămîni de tratament, dar că, totuși, ele depind de stadiul afecțiunii și de subiect.

Antideprinul mai are acțiune antihistaminică periferică, anticolinergică, spasmolitică, precum și slabe proprietăți analgezice și anestezice locale.

Indicația majoră a Antideprinului o formează depresiunile psihice: melancolie, depresiuni de climacteriu, stări depresive pe bază organică în arterioscleroza cerebrală și senilitate, nevroze astenice, surmenaj, depresiuni pe fond psihopatic, stări disforice de tip ipohondriac ale schizofrenicilor.

Contraindicațiile produsului sînt următoarele: glaucom, epilepsie, hipertrofie de prostată, insuficiență renală.

Antideprinul se va administra cu multă prudență în tulburări coronariene sau hipertensiune arterială. Tratamentul cu Antideprin se face în asociere, fiole și drajeuri, sau numai drajeuri. În mod normal, tratamentul se începe cu drajeuri. În cazuri grave, după unii terapeuți, se pare că tratamentul ar fi mai eficace dacă se începe prin administrarea produsului sub formă parenterală. În injecții Antideprinul este utilizat, în cazurile cînd tratamentul cu drajeuri nu dă rezultate sau cînd bolnavul a fost, în prealabil, supus electroșocurilor. Obișnuit, medicamentul sub formă de injecții se administrează bolnavilor spitalizați.

Durata tratamentului, doza zilnică ca și modul de administrare se stabilesc de către medicul specialist individualizîndu-le de la caz la caz.

Au fost prezentate o serie de scheme de tratament. În continuare vom prezenta cîteva din schemele mai reprezentative.

I. TRATAMENT PER ORAL

În faza de debut, tratamentul se începe cu doze zilnice de 75—100 mg/zi (3—4 drajeuri), după care doza poate fi crescută progresiv, după gravitatea și evoluția bolii, pînă la 200—300 mg/zi (8—12 drajeuri), în mai multe prize. Apoi doza se scade treptat la 50—150 mg/zi (2—6 drajeuri), divizate în mai multe prize — ceea ce constituie faza de întreținere a tratamentului.

O altă schemă prevede ca în faza de debut a tratamentului să se administreze doze mari de 150—200 mg/zi (6—8 drajeuri), care apoi se reduc, progresiv, timp de 10—15 zile la 50—150 mg/zi (2—6 drajeuri).

În cazuri de labilitate neurovegetativă sau de hipersensibilitate la medicament, tratamentul poate fi început cu doze reduse 25—75 mg/zi (1—3 drajeuri), ajungîndu-se în mod progresiv, la dozele eficace.

II. TRATAMENT COMBINAT — PER ORAL ŞI PARENTERAL

În faza iniţială a tratamentului, se administrează numai parenteral începîndu-se cu 75 mg/zi (3 fiole), doza mărindu-se cu 25 mg/zi (1 fiolă), pînă în a 6-a zi.

În faza intermediară se administrează atît fiole, cît şi drajeuri astfel: doza se măreşte în continuare cu 25 mg/zi, pînă la doza totală de 300—350 mg; din a 7-a zi, se va înlocui 1 fiolă prin 2 drajeuri.

În faza de întreţinere, se administrează numai drajeuri. Doza se reduce progresiv cu 25 mg/zi, pînă se ajunge la 100—150 mg/zi, doză care va fi menţinută pînă la terminarea tratamentului.

Medicamentul se va administra în 3—4 prize a 25 mg sau a 50 mg. Parenteral, administrarea se face intramuscular, de preferinţă în fesă.

În caz de insomnie şi anxietate, se poate asocia levomepromazină. De asemenea, în depresiuni deosebit de grave, la tratamentul cu Antideprin se pot asocia electroşocuri.

Toleranţa produsului este bună, el fiind foarte puţin toxic. Fenomenele secundare care pot apărea, într-un număr mic de cazuri, sînt următoarele: cefalee şi uscăciunea gurii, ameţeli, stări de astenie, insomnii, transpiraţii, tremurături, parestezii, tahicardie, stări de nelinişte, hipotensiune.

Aceste reacţii, frecvente la începutul tratamentului, au un caracter tranzitoriu; ele dispar, de obicei, fapt care nu determină întreruperea administrării.

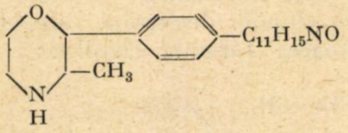
Produsul se eliberează numai cu prescripţie medicală.

SUPLIN

Din grupa medicamentelor stimulante ale sistemului nervos central, face parte şi fenmetrazina.

Această substanţă este o amină sintetică heterociclică, cu structură asemănătoare efedrinei.

Din punct de vedere chimic este 2-fenil-3-metiltetrahidro-1,4-oxazină şi corespunde formulei:



Fenmetrazina, avînd denumirea de Suplin, este fabricată de industria noastră de medicamente, sub formă de comprimate conţinînd 25 mg substanţă activă.

Deşi medicamentul a fost inclus de unii farmacologi în categoria neurostimulantelor psihotone el este în acelaşi timp şi inhibitor al apetitului. Rezultă din ciclizarea lanţului lateral al efedrinei avînd gruparea amino încorporată, într-un nucleu oxazinic. Spre deosebire de adrenalină, cu toate că are structură asemănătoare, fenmetrazina posedă o acţiune mai mică de stimulare a structurilor adrenergice periferice. Acţiunea este în primul rînd centrală, de creştere a tonusului activităţii neuropsihice.

Proprietatea de a scădea apetitul se aseamănă cu a benzedrinei, numai că este mult mai netă. Produsul normalizează pofta de mîncare, fapt care determină reducerea poftei de mîncare exagerată. De asemenea, el nu înlătură senzația de foame, dar provoacă saturație, după consumarea unei cantități mici de alimente. Cura cu Suplin nu este însoțită de slăbiciune sau oboseală musculară, lucru ce determină continuarea activității obișnuite și în timpul administrării.

De menționat este că pierderea în greutate, consecință a tratamentului cu Suplin este egală în timp și uniformă. În mod obișnuit, în timpul curei nu apar fenomene secundare generale și, în special, digestive, datorită unei bune tolerante generale și digestive.

Produsul este indicat în tratamentul obezității, ca diminuant al apetitului. De asemenea, mai poate fi utilizat și în astenii și depresiuni psihice ca psihoenergizant.

Contraindicațiile sînt următoarele: tulburări coronariene, hipertiroidism, nevroză anxioasă.

La persoanele cu tulburări circulatoare, cardiace sau hipertensiune arterială, medicamentul se va administra cu multă prudență.

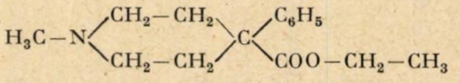
În cura de slăbire, în mod obișnuit, se administrează cîte 1 comprimat de 2 ori/zi, cu 15—30 de minute înaintea micului dejun și al prînzului. După caz, doza poate fi mărită pînă la cîte 2 comprimate de 2 ori/zi sau se reduce la cîte $1/2$ comprimat de 2 ori/zi, administrate de asemenea înaintea meselor. Obișnuit, o cură cu Suplin durează 6 săptămîni fiind aplicată și condusă de medic.

Ca psihoenergizant, produsul se administrează în doze ce se stabilesc, de la caz la caz, de către medicul specialist.

MIALGIN

Dintre substanțele inhibitoare ale sistemului nervos, folosite în medicația preanestezică, demerolul sau meperidina și-a cîștigat un loc binecunoscut. Această substanță a fost sintetizată și apoi utilizată pe scară largă ca înlocuitor al morfinei. Inițial, demerolul a fost preparat în scopul găsirii unei substanțe cu proprietăți spasmolitice, drept înlocuitoare a atropinei. Mai tîrziu au fost determinate efectele sale puternic analgezice.

Din punct de vedere chimic, demerolul este etil-1-metil-4-fenil-piperidin-4-carboxilic avînd următoarea formulă chimică:



$C_{15}H_{21}NO_2$

Demerolul este o pulbere cristalină de culoare albă, ușor amăruie, neiritantă pentru tractul gastrointestinal.

Forma sa clorhidrică, și anume clorhidratul esterului etilic al acidului 1-metil-4-fenil-piperidin-4-carboxilic în soluție apoasă, în fiole de 2 ml conținînd 100 mg substanță activă, se fabrică la noi în țară avînd denumirea de Mialgin.

Acțiunile principale ale produsului se exercită asupra sistemului nervos central. Acționînd la nivelul creierului, substanța produce analgezie și sedare.

Analgezia se obține fără inhibarea respiratorie, caracteristică morfinei, ea exercitîndu-se la nivelul cortical sau subcortical. Suprimarea durerii nu determină o sedare excesivă și nici efecte secundare nedorite asupra tractului intestinal. Acțiunea hipnotică se exercită numai la administrarea de doze mari. În acest scop, dacă pe lîngă analgezie se urmărește și o sedare cu obținerea somnului, la Mialgin se asociază un sedativ.

De asemenea, demerolul este o substanță care are o acțiune ușoară de inhibare a secrețiilor. Nu influențează dimensiunile sau reflexele pupilare, nu prezintă acțiuni metabolice nedorite și nici nu inhibează reflexele tusei. Cu toate că are efecte asemănătoare cu ale morfinei, totuși produsul prezintă, în plus, avantajul că nu produce constipație și nici retenție urinară.

Are acțiune antispastică asupra musculaturii netede a tubului digestiv, a vaselor, a aparatului urinar și asupra musculaturii uterine.

În asociere cu scopolamina, produsul este utilizat în analgezia obstetricală.

Întrebuințările terapeutice sînt legate, în special, de efectul său principal de a suprima durerea.

Ca analgezic, Mialginul este indicat drept înlocuitor al morfinei în : tromboză coronariană, embolii pulmonare, ocluzii arteriale și venoase periferice, dureri pleurale, dureri postoperatorii, dureri osoase, fracturi, artrite, bursite, migrene, lumbago, sciatică, colici (hepatică, biliară, renală, intestinală), neoformații maligne, arsuri, traumatisme, crize tabetice, angină pectorală.

În analgezia obstetricală se utilizează pentru diminuarea durerilor de naștere, pentru scurtarea travaliului, prin favorizarea dilatației colului uterin ; de asemenea, pentru corectarea distoniilor de col și de dinamică.

Mialginul se folosește pentru pregătirea anesteziei chirurgicale, ca înlocuitor al morfinei. Totodată, produsul poate fi întrebuințat în anestezia cu protoxid de azot-oxigen sub formă de perfuzie intravenoasă continuă (numai de către medicul specialist).

În diverse probe de diagnostic (bronhoscopie, cistoscopie, pielografie ascendentă, gastroscopie), Mialginul este utilizat ca analgezic, prin administrare prealabilă.

Numai ca sedativ, Mialginul nu este folosit ca atare, în acest scop preferîndu-se alți agenți terapeutici. Ca analgezic, prin înlăturarea durerilor, precum și a stării de agitație și de teamă, produsul poate produce sedare și somn.

Mialginul este contraindicat în : insuficiență hepatică gravă, presiune intracraniană crescută, dureri după colecistectomie, hemoragii, diateze hemoragice, stări de șoc și hipersensibilitate la medicament.

Reacțiile secundare nedorite, care pot apărea în urma administrării de doze terapeutice de Mialgin, sînt în general trecătoare și slabe.

Dintre acestea citām : ușoare senzații de amețeală, fără ataxie sau dezorientare, disforie, senzație generală de nesiguranță, congestionarea feței, transpirație, uscăciunea gurii ; de asemenea, grețuri și vărsături însă într-un procent mult mai mic, decît după administrare de morfină. Alteori, poate apărea reducerea sau suprimarea reflexului corneean sau tulburări trecătoare ale vederii. Cîteodată, și în special la administrare ambulatorie, după injectare intravenoasă se semnalează : slăbiciune pronunțată, clătinare în mers, hipersudorație, hipotensiune, bradicardie, paloare, vār-

sături, amețeli, lipotimie, toate ca o reacție sub formă de sincopă, care însă este trecătoare.

În caz că manifestările secundare nedorite persistă, dozele vor fi reduse, pînă la instalarea creșterii toleranței față de reacțiile nocive, cînd se poate reveni la dozele analgezice suficiente.

Supradozarea duce la excitație cerebrală, însoțită de fenomene cum sînt: tremurături, pierderea coordonării musculare și, cîteodată, chiar convulsii.

Mialginul se administrează în injecții subcutanate sau intramusculare, cîte 1—3 fiole/zi. Pe cale intravenoasă, este administrat în cazurile necesare suprimării rapide a colicilor, cînd se va injecta lent (1—2 minute), 1—2 ml soluție injectabilă diluată cu 10 ml de glucoză 10% sau cu ser fiziologic.

Administrarea prelungită determină obișnuință și creșterea toleranței față de acțiunea sedativă și nocivă a produsului. În consecință, prescrierea și administrarea se pot face numai de către medic.

M. Portărescu

Indicele de clasificare: 615.452 Mialgin

ANUNȚ

O ediție internațională, în limba engleză, a revistei „Angewandte Chemie" urmează să apară lunar, cu începere din 1962. „Angewandte Chemie", întemeiată în 1888 și actualmente editată de Societatea chimiștilor germani (Gesellschaft Deutscher Chemiker), se numără printre cele mai importante reviste științifice de chimie din Europa.

Ediția internațională a revistei „Angewandte Chemie" va fi scoasă împreună de Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. și de Academic Press, Inc., New York și Londra.

MŰSZAKI KÖNYVTÁR ORSZÁGOS 1883

THE EXTRA FARMACOPOEIA MARINDALE.
Supplement 1961.

The pharmaceutical press, Londra, 315 p.

Această lucrare constituie suplimentul, apărut în 1961, la „Extra Pharmacopoeia" volumul al II-lea (1955) și volumul I (1958). Editată sub auspiciile Departamentului științelor farmaceutice al Societății farmaceutice din Marea Britanie, cuprinde cîteva capitole mai importante.

Suplimentul analitic cuprinde circa 60 de pagini și se referă la descrierea pe scurt a metodelor de analiză nou-introduse la o serie de substanțe frecvent folosite în farmacie și, în special, la cele intrate mai recent în uz.

La metodele menționate se indică bibliografia respectivă, ceea ce constituie un sprijin pentru cei interesați.

Pe lîngă substanțe, sînt trecute și metodele de analiză a unor forme farmaceutice.

Un capitol separat, intitulat „Note bacteriologice și clinice" (18 p.), se referă la cele mai noi mijloace de diagnostic, control și prevenire a unor boli; „Sterilizarea" (10 p.) și „Dezinfectanții" (12 p.), revizuiesc o serie de probleme în domeniul tehnicilor de sterilizare a produselor farmaceutice și materialelor chirurgicale. Se menționează și metodele de sterilizare a materialelor plastice.

Sîngele pentru transfuzii constituie un capitol destul de dezvoltat (circa 35 p.), în care sînt date o serie de metode noi în legătură cu determinarea grupelor sanguine, teste de compatibilitate, reacțiile la transfuzii etc.

Urmează un capitol în care sînt date formulele unor preparate farmaceutice ale unor întreprinderi, care produc medicamente. Sînt cuprinse circa 1 000 de specialități.

În sfîrșit, în ultima parte sînt indicate substanțele medicamentoase noi și firmele producătoare.

La unele din aceste substanțe sînt menționate o serie de date importante: efecte toxice, doze, incompatibilități, păstrare. Atît medicamentele simple, cît și formulele unor preparate galenice constituie indicații prețioase asupra practicii medicale și farmaceutice din Marea Britanie, din anul 1958 încoace.

Întreg materialul este sistematizat, prezentat succint și cu multă claritate, putînd servi pentru îmbogățirea cunoștințelor practice în domeniul farmaciei și al unor metode moderne de analiza medicamentelor. Poate fi consultată cu folos de farmaciști, medici, biologi.

M. Portărescu

HIPAZIN

HIPOTENSIV

Se prezintă sub formă de comprimate conținînd 0,1 mg reserpină (alcaloid pur, cristalizat din *Rauwolfia serpentina)* și 10 mg 1,4-dihidrazinoftalazină.

Hipazin este indicat în boala hipertonică în toate fazele (mai ales cînd tratamentul cu hiposerpil nu a dat rezultate) ; de asemenea în nefrite cu hipertensiune arterială, în unele tipuri de hipertensiune gravidică.

Este contraindicat în stările de depresiune fizică, boala hipertonică asociată cu tulburări coronariene, insuficiența renală gravă sau accidentele vasculare cerebrale.

Tratamentul se va face la indicația și sub supravegherea medicului. Dozele vor fi individualizate, începîndu-se cu doze mici, care vor fi mărite progresiv.

La începutul tratamentului pot apărea la unii bolnavi fenomene secundare, ca : tahicardie, palpitații, grețuri, vărsături, hipotensiune ortostatică, edem al mucoasei nazale, lăcrimare, injectare a conjunctivelor, insomnie, senzații de oboseală a membrelor inferioare, fenomene care cedează de obicei în cursul tratamentului.

În schimb, apariția unor stări de depresiune sau a unor simptome de artrită impune întreruperea tratamentului.

Flacon cu 50 de comprimate

Produs al Fabricii de medicamente *„Tableta"*, București.

IN EDITURA MEDICALĂ AU APĂRUT

EPIDEMIOLOGIA, traducere din l. rusă sub redacţia dr **G. I. Zmeev**, 592 pag., lei 48,80.

RADIOLOGIA CLINICĂ A CĂILOR BILIARE — Conf. **I. Bîrzu**, dr. **V. Necula**, 248 pag., lei 24,20.

BAZELE FARMACOLOGICE ALE TERAPEUTICII — **L. S. Goodman** şi **A. Gillman**, 1500 pag., lei 150.

BOLI INFECŢIOASE — Prof. **M. Voiculescu** şi colectiv, vol II, 556 pag., lei 40,10, vol. III, 776 pag., lei 51,50.

RADIOFOTOGRAFIA MEDICALĂ — Dr. **M. Marinov** şi dr. **M. Lupşa**, 244 pag., lei 34,80.

EXPLORAREA CLINICĂ, DE LABORATOR ŞI RADIOLOGICĂ A TUBULUI DIGESTIV — Dr. **C. Butnaru** şi colectiv, 256 pag., lei 23,10.

TEHNICI CURENTE DE CHIRURGIE STOMATOLOGICĂ — Prof. **Valerian Popescu**, dr. **C. Burlibaşa**, 428 pag., lei 40,40.

ONCOLOGIA GENERALĂ — Dr. **O. Costăchel** şi colectiv, 596 pag., lei 48.

COLECISTOPATIILE — **I. Pavel**, 171 pag., lei 21,10.

MANUAL DE OBSTETRICĂ ŞI GINECOLOGIE PENTRU ŞCOLILE DE ASISTENTE MEDICALE — Dr. **A. Cristea** şi colectiv, 544 pag., lei 22,20.

MANUAL DE CHIRURGIE PENTRU ŞCOLILE DE ASISTENTE MEDICALE — Dr. **Radu** şi colectiv, vol. I, 440 pag., lei 19,40; vol. II, 432 pag., lei 18,90.

ALIMENTAŢIA COPILULUI SĂNĂTOS ŞI BOLNAV — Conf. **V. Petrescu-Coman**, dr. **Florica Păun**, 424 pag., lei 28,10.

MANUAL DE BOLI CONTAGIOASE PENTRU ŞCOLILE DE ASISTENTE MEDICALE — Dr. **E. Groza** şi colectiv, 539 pag., lei 21,30.

TERAPEUTICA MEDICALĂ, vol. I, 696 pag., şi vol. II, 629 pag., sub redacţia prof. **C. C. Dimitriu** şi colectiv, lei 103.

PROBLEME DE ACTUALITATE ÎN MEDICINĂ — Colectiv, 452 pag., lei 24,10.

PROBLEME DE CIBERNETICĂ ÎN BIOLOGIE ŞI MEDICINĂ — sub redacţia **V. D. Moiseev**, 248 pag., lei 24,50.

TEHNICA ÎNGRIJIRII BOLNAVULUI — PENTRU ŞCOLILE DE ASISTENTE MEDICALE — **C. Mozes** şi colab. vol. I, 448 pag., lei 15,70 şi vol. II 572 pag., lei 19,70.

ATLAS AL STRUCTURII MICROSCOPICE A ŢESUTURILOR ŞI ORGANELOR — **V. G. Eliseev, I. I. Afanasiev, E. F. Kotovski** (traducere din limba rusă), 200 pag., lei 30.

CARDIOLOGIA, vol. II, sub red. prof. **B. Theodorescu**, 1164 pag., lei 81.

BACTERIOLOGIE MEDICALĂ — prof. **Nestorescu** şi colectiv. 844 pag., lei 66,50.

NOU-NĂSCUTUL — Dr. **F. Medeşan**, dr. **Emilia Dumitriu**, 368 pag., lei 29,50.

ANALIZA MEDICAMENTELOR (BAZELE TEORETICE ŞI PRACTICE) — **Gh. Ciogolea, Gh. Morait, C. Baloescu.**

ÎN CURÎND VOR APĂREA

MANUAL DE MEDICINĂ INTERNĂ PENTRU ŞCOLILE DE ASISTENŢE MEDICALE, ed. II-a — sub redacţia conf. C. Păunescu.

CONSTANTE BIOLOGICE — sub redacţia prof. **Păunescu — Podeanu**

FARMACIA Nr. 1/1962

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag.

Farm. dr. **I. Popa**, farm. **A. Labud**, dr. **Edith Birtler** — Sulfonamide diuretice 1

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Lê Quang Toan, D. Tefas — Cercetări în clasa tiazolilor. Studii pentru obținerea unor izocianați și aldehide tiazolice 19

Ing. **N. Murgu**, ing. **S. A. Cociașu**, farm. **V. Pușcă** — Contribuții la sinteza nicotinamidei 27

Dr. **E. Pușcaru**, dr. **V. Zotta**, farm. **Margareta Popescu**, farm. **Ana Serper**, farm. **Jana Hociung**, farm. **Ana Gașmet**, farm. **Rodica Ionescu** — Cercetări în seria N-metilpiperazinei (III). Derivați ai acizilor nitrobenzoici și ai acizilor nicotinici cu eventuală acțiune cardiovasculară 35

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. **R. Vasiliev**, farm. **Vera Scînteie**, farm. **Elena Sișman** — Dozarea în mediu neapos a codeinei și luminalului din produsul „codenal" 41

Farm. **I. Abrudan**, farm. **A. Farkas**, farm. **V. Georgesi**, farm. **M. Mathe-Szabo**, farm. **M. Pop**, farm. **A. Popescu**, farm. **R. Schneider**, farm. **E. Surtea**, farm. **E. Szekernyes**, farm. **A. Szánto**, farm. **E. Weinrich** — Propuneri pentru îmbunătățirea calității unor unguente oftalmice 47

Farm. **R. Schneider**, farm. **A. Szánto** — Unguente cu borat de zinc și aplicarea lor în oftalmologie 50

Farm. **V. Georgiesi**, farm. **M. Pop**, farm. **A. Popescu**, farm. **E. Szekernyes** — Considerații asupra preparării unguentului oftalmic de cloramfenicol și a unguentului de oxid galben de mercur 51

Farm. **Aurelia Farkas**, farm. **A. Szánto**, farm. **Elena Surtea** — Studiul mărimii și dispersiei particulelor unor substanțe medicamentoase în anumite baze de unguente 53

NOI MEDICAMENTE ROMÎNEȘTI

* * * **Antideprin, suplin, mialgin** 57

RECENZII

REFERATE

I. P. 2. c. 5229

Lei 6

E 2159

R

REFERAT

Farmacia

REVISTA A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil: farm. dr. I. POPA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție: farm. V. STANESCU,
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

Farm. col. C. APREOTESEI, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. L. ENESCU (Iași), farm. EMILIA FAINIȘ, farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU-STOIAN, farm. V. IONESCU, prof. L. MARTONFY (Tg. Mureș), prof. AL. MAVRODIN, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, conf. E. PUȘCARU, farm. T. STAN

2

februarie 1962

EDITURA MEDICALĂ

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

П. Ионеску-Стоян, Х. Берал, Елена Деметреску — Фармакопеея СССР, IX-ое издание

Лаура Стайкович Брэдиштяну — Положение центропнеина в ферментно-панкреатическом комплексе.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

Е. Пушкариу, В. Зотта, Маргарета Попеску, Ана Серпер, Жана Хочунг, Ана Гашмет, Родика Ионеску — Исследования серии N-метил-пиперазина (III). Производные нитробензойных и никотиновых кислот с возможным сосудисто-сердечным действием

К. Марку, П. Георгиу, Виорика Брату, М. Манукиан, Э. Манойлеску, Д. Добреску, П. Гане — Исследование антитуберкулезного действия ряда гидразонов из групп тиазолов. Сообщение I. Исследования *in vitro* туберкулезной палочки

И. Оериу, Мария Агнес Димитриу и *И. Крэеску* — Получение глюкозамина из ракообразных и его терапевтическое значение

А. Тейтел, Э. Манойлеску, Н. Строеску, М. Вангелович, Каталина Деметреску — Исследование антиспастического и антигистаминового действия ряда новых активных замещенных гидразидов.

ТЕХНИКА И РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Г. Дэяну, Ева Бздух — Перфузия бикарбонатом натрия

ИСТОРИЯ АПТЕЧНОГО ДЕЛА

К. Сэндулеску — История термина „Фармация"

НОВЫЕ РУМЫНСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

* * * Ергомет, Тромбостоп.

РЕЦЕНЗИИ, РЕФЕРАТЫ

SOMAIRE

REVUE GENERALE

P. Ionesco Stoian, H. Beral, Elena Demetresco — La pharmacopée U.R.S.S. IX-ème édition

Laura Staicovici-Brădişteanu — La position de la centropnéine dans le complexe enzymatique pancréatique

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPERIMENTALES

E. Puşcaru, V. Zotta, Margareta Popescu, Ana Serper, Jana Hociung, Ana Gaşmet, Rodica Ionesco — Recherches sur la série de la N-méthyle-pipérazine (III). Dérivés des acides nitro-benzoïques et des acides nicotiniques à éventuelle action cardio-vasculaire

C. Marcou, P. Gheorghiu, Viorica Bratu, M. Manuchian, Em. Manolesco, D. Dobresco, P. Gane — Recherches sur l'activité antituberculeuse de certaines hydrazones de la classe des thiazoles. Note I. Recherches in vitro sur le bacille de Koch

I. Oeriu, Maria Agnes Dimitriu, I. Crăesco — L'obtention de la glucosamine à partir des crustacés et son importance en thérapeutique

A. Teitel, Em. Manolesco, N. Stroesco, M. Vanghelovici, Cătălina Demetresco — Étude de l'action antispastique et antihistaminique de certaines nouvelles hydrazides substituées actives

TECHNIQUE ET RATIONALISATION DU TRAVAIL

Gh. Dăianu, Eva Bzduch — Perfusion au bicarbonate de sodium

HISTOIRE DE LA PHARMACIE

C. Săndulesco — Historique du terme „Pharmacie"

NOUVEAUX MÉDICAMENTS ROUMAINS

* * * Ergomet, Thrombostop

COMPTE-RENDUS, RÉFÉRÉS

// FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telefon 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 2 FEBRUARIE 1962

MŰSZAKI KÖNYVTÁR SZEGED 1883

Farmacopeea U.R.S.S., ediţia a IX-a

Prof. P. Ionescu Stoian, farm. ing. H. Beral, farm. Elena Demetrescu

Recent a apărut ediţia a IX-a a Farmacopeei de stat a U.R.S.S., cu aplicare de la 1.VIII.1961, avînd caracter de lege obligatorie pentru toate organizaţiile care produc, mînuiesc sau difuzează medicamentele.

Pregătirea acestei farmacopei a început în anul 1954, cînd s-a stabilit indexul provizoriu, care a fost larg dezbătut şi definitivat la începutul anului 1956, cînd s-a trecut la redactarea monografiilor.

Comitetul de stat al Farmacopeei, cu sprijinul practicienilor din farmacii, reprezentanţi ai industriei de medicamente şi ai corpului medical, a studiat în amănunţime deficienţele vechii farmacopei, s-au discutat în colective şi în paginile revistelor de specialitate, făcînd propuneri concrete pentru monografiile noii farmacopei.

Farmacopeea a fost redactată de un comitet şi cinci comisii de specialitate.

Comitetul este alcătuit din 23 de personalităţi din domeniul farmaciei şi medicamentului. Comisiile sînt formate din specialişti din învăţămînt, cercetare şi producţie şi anume : comisia de chimie farmaceutică, formată din nouă specialişti ; comisia de tehnică farmaceutică, formată din nouă specialişti ; comisia de farmacognozie, formată din 12 specialişti ; comisia de farmacologie, formată din 12 specialişti ; comisia de biopreparate, formată din 12 specialişti. Fiecare comisie are cîte un preşedinte şi un secretar. La alcătuirea acestei ediţii au contribuit : Institutul unional de cercetări chimico-farmaceutice (V.N.I.F.I.) Ordjonikidze ; Institutul de cercetări chimico-farmaceutice din Harkov (H.N.I.F.I.) ; Institutul central farmaceutic de cercetări (T.A.N.I.I.) ; Institutul unional pentru plante medicinale şi aromatice (V.I.L.A.R.) ; Institutul unional de cercetări pentru antibiotice (V.N.I.I.A.) ; Institutul unional de cercetări pentru vitamine (V.N.I.V.I.) ; Institutul de stat de cercetări vitaminologice ; Institutul unional pentru endocrinologie experimentală (V.I.E.R.) ; Institutul de stat pentru controlul preparatelor medicinale biologice Tarasevici ; Institutul ucrainian de endocrinologie experimentală ; Institutul de stat pentru controlul preparatelor veterinare ; Academia veterinară din Moscova ; o serie de cadre ale institutelor farma-

ceutice, ale facultăților farmaceutice din Institutul de medicină; Laboratorul de control analitic al Direcției a IV-a generale din Ministerul Sănătății; o serie de laboratoare de control analitic ale Direcției farmaceutice; laboratoarele experimentale chimico-farmaceutice ale Uzinelor Acrichin, Semaşko, Karkov, de alcaloizi din Riga; Trustul pentru creşterea şi prepararea materiilor prime vegetale al Ministerului Sănătății; pentru elaborarea şi redactarea Farmacopeei, în afară de membrii comitetului şi al comisiilor, au mai colaborat şi doi membri ai Academiei U.R.S.S. şi şase personalități ştiințifice.

Farmacopeea are 910 pagini şi cuprinde un număr de 781 de monografii, din care: 321 de monografii de substanțe chimice; 94 de droguri vegetale şi 10 monografii generale de droguri vegetale; 275 de forme farmaceutice şi 14 monografii generale de forme farmaceutice; 29 de seruri şi vaccinuri; 10 monografii de antibiotice; 28 de preparate de uz veterinar.

Farmacopeea constă din două părți: în prima parte sînt date monografiile pentru substanțele medicamentoase, produse vegetale, preparate galenice şi monografiile generale; în a doua parte sînt descrise metode de cercetare chimică, fizico-chimică şi biologică, tabele cu doze maxime pentru adulți şi pentru copii şi diverse alte tabele.

Monografiile sînt date în ordinea alfabetică, cu denumirea latină şi numerotate.

Titlul monografiilor apare cu nomenclatura în limba latină, reprodus după Farmacopeea ediția a VIII-a, iar în subtitlu denumirea latină, adoptată de Farmacopeea internațională, după care apare traducerea în limba rusă a denumirii latine şi apoi sinonime ca: *Natrium sulfuricum, Natrii sulfas, Natria sulfat, Glauberova soli* sau *Natrium chloratum, Natrii chloridum, Natria chlorid, Natrii hloristîi, Papavernaia soli.*

După cum se vede, la subtitlul reprodus după Farmacopeea internațională, se pune întîi denumirea cationului la cazul genetiv, apoi denumirea anionului la nominativ. Denumirile latineşti ale anionilor se formează cu sufixele *as* şi *is* pentru sărurile acizilor oxigenați şi cu sufixul *idum* în combinațiile neoxigenate.

Pentru sărurile bazelor organice ale acizilor halogenați se introduc denumirile: *hidroiodidum, hidrobromidum, hidrochloridum,* care corespund denumirilor ruse: hidroiodid, hidrobromid, hidrochlorid, iar termenii vechi de clorhidrat etc. sînt păstrate ca sinonime. Denumirile latine ale sărurilor acide se formează cu prefixul *hidro-* în loc de *bi,* ca de exemplu: *natrium hidrocarbonicum* în loc de *natrium bicarbonicum,* iar prefixul *bi* se înlocuieşte cu *di* în săruri (de exemplu, *hydrargyrum dichloratum, hydrargyrum diiodatum* etc.).

În denumirea vitaminelor se foloseşte denumirea convențională chimică internațională, iar denumirea cu litere alfabetice se dă ca sinonim, ca de exemplu: *acidum ascorbinicum, thiaminum bromatum, riboflavinum* etc.

Denumirile latine pentru droguri vegetale se dau astfel: partea din plantă este dată la singular, de exemplu: *radix, rhizoma, folium,*

afară de flori, care sînt date la plural : *flores*, iar specia respectivă la genetiv, de exemplu : *radix belladonnae, rhizoma filicismaris, folium menthae pipperitae, flores tilliae.*

La denumirile pentru tablete și soluții, formate din mai multe ingrediente, se înlocuiește conjuncția *cum* cu *et*, de exemplu : *tabulettae amidopirini et phenacetini.*

De menționat că s-a păstrat denumirea *tabulettae* deși Farmacopeea internațională prevede „comprimate".

Numele depus la unele medicamente folosite în Farmacopeea a VIII-a au fost înlocuite cu denumirile adoptate de Farmacopeea internațională, ca de exemplu : *phenobarbitalum* în loc de *luminalum ; acidum acetilsalicilicum* în loc de *aspirinum ; amidopyrinum* în loc de *piramidonum.*

Totuși au rămas unele nume depuse, ca : *anaestaesinum, dermatolum, bigumalum, barbamilum* etc.

La unele soluții, denumirea este diferită de cea a substanței, de exemplu : substanța este dietilamida acidului nicotinic, iar soluția 25% apare sub denumirea de cordiamin.

La unele substanțe se prevăd probe de puritate în plus, în cazul folosirii substanței la prepararea soluției injectabile (clorură de calciu, cafeină și benzoat de sodiu, hexametilentetramin etc.).

La unele substanțe se dau termene de valabilitate : eter anestezic — 6 luni ; cloroform anestezic — 6 luni și penicilină — 3 ani.

Pentru manipularea unor substanțe ca aminazina (sinonim romergan), diprazina (sinonim clordelazin), se recomandă precauție specială (se lucrează sub nișă), cu mănuși de cauciuc, după care se vor spăla mîinile cu apă rece, fără săpun.

Metodele fizico-chimice de control, folosite în noua farmacopee, au fost mult îmbunătățite, prin introducerea unor metode noi de control, care dau o apreciere mai bună asupra calității medicamentului și asupra purității lui.

Solubilitățile în monografii nu sînt date cifric, ele avînd doar caracter informativ, orientativ. Se consideră un produs dizolvat, dacă privind cu ochiul liber nu se observă particule de substanță.

Determinarea aspectului soluției și gradul de tulburare se face prin compararea soluției cu un etalon. Acest etalon este constituit dintr-o suspensie de carbonat de plumb, obținută prin precipitarea unei soluții diluate de acetat de plumb cu soluție de bicarbonat de sodiu.

Se prevăd cinci soluții-etalon de acetat de plumb de diferite concentrații, la care se adaugă soluție de bicarbonat 5%. În felul acesta, soluția cea mai diluată dă un etalon pentru soluții limpezi, celelalte patru dau patru grade de tulburare.

Pentru determinarea gradului de claritate, transparență sau tulburare la soluții colorate se folosește un comparator : în două eprubete se introduce soluția filtrată, etalonul de tulburare, care se suprapun într-o parte a comparatorului, iar în cealaltă parte se introduce o eprubetă cu soluție de comparat și o eprubetă cu apă distilată, care, de asemenea, se suprapun. Se compară astfel cele două nuanțe din comparator și se stabilește gradul de tulburare.

Viscozitatea este o constantă care poate arăta gradul de puritate a unui lichid și se măsoară în grade de viscozitate sau în centipoise. În ediția a IX-a este prevăzută determinarea viscozității cu viscozimetrul Engler, la temperatura de 50° sau viscozimetrul Oswald la temperatura de 20°.

Pentru determinarea caracteristicilor unor substanțe cu reacție acidă sau alcalină se verifică pH în urma dizolvării substanței într-o anumită concentrație.

Farmacopeea prevede determinarea colorimetrică a pH bazat pe compararea soluției, la care s-a adăugat un indicator cu o serie de soluții tampon, la care s-a adăugat același indicator și care variază cu 0,2 unități de pH între ele.

Se indică, de asemenea, și determinarea pH potențiometric cu ajutorul a doi electrozi, dintre care unul de calomel și al doilea de sticlă sau de chinhidronă.

Aparatul se etalonează cu o soluție tampon de pH cunoscut. De asemenea se prevăd metode de dozare potențiometrică, exemplu la norsulfazol, albucid, sulfadimezin etc.

O altă constantă, care dă indicații asupra identității și purității substanței, este indicele de refracție, care se măsoară la —20° cu un refractometru de tip Abbé. Citirile se fac la a patra zecimală. Refractometria este indicată ca o constantă pentru unele lichide, precum și pentru soluții de anumită concentrație. Este de asemenea indicată și ca metodă de determinare cantitativă, de exemplu la soluțiile injectabile de glucoză și cordiamină.

Pentru substanțele optic active, unghiul de rotație al planului de polarizare este o constantă importantă, prevăzută, atît pentru determinarea identității și purității, cît și pentru determinarea cantitativă. Precizia determinării este condiționată de sursa de lumină, care trebuie să fie astfel filtrată, încît să fie monocromatică, precum și de temperatura și concentrația soluției.

Prin faptul că există o relație între valorile unghiului de rotație și concentrația soluției se pot face determinări polarimetrice cantitative, cum este prevăzut, de exemplu, la acetat de dezoxicorticosteron, zahăr, glucoză.

La controlul uleiurilor grase, grăsimi, ceruri se mențin toate metodele prevăzute în farmacopeea anterioară ; la determinarea indicelui de iod se prevede în plus o metodă nouă și anume folosirea clorurii de iod pe lîngă metoda cu monobromura de iod.

Determinarea umidității se face prin trei metode : metoda uscării la etuvă, practicată curent în toate laboratoarele, metoda distilării cu un solvent nemiscibil cu apa, benzen, toulen și o metodă nouă introdusă în toate farmacopeele moderne — metoda titrimetrică Karl Fischer. Această metodă se bazează pe faptul că o soluție de SO_2 și I în piridină și metanol reacționează cu apă stoechiometric.

$$H_2O + I_2 + SO_2 + 3C_5H_5N \longrightarrow C_5H_5N^+ \cdot HI + C_5H_5N\left\langle\begin{matrix} SO_2 \\ O \end{matrix}\right.$$

$$C_5H_5N\left\langle\begin{matrix} SO_2 \\ O \end{matrix}\right. + CH_3OH \longrightarrow (C_5H_5N \cdot SO_4CH_3)^- H^+$$

De aceea, o condiție a acestei metode este efectuarea determinărilor în absența totală a umidității atmosferice. Aceasta se realizează prin folosirea unei biurete automate și un vas de titrare închis, în care s-au adaptat electrozii și un agitator automat.

În soluții incolore, virajul punctul final al titrării poate fi observat și vizual prin schimbarea culorii de la galben-pai la galben-brun. În soluții colorate, punctul final se determină electrometric. Metoda are o serie de avantaje față de metoda de uscare la etuvă, în special la substanțele volatile sau alterabile prin căldură și permite efectuarea determinării la cantități mici de substanță.

Determinarea cantitativă a substanțelor medicamentoase se bazează, atît pe aplicarea metodelor analitice clasice, cît și metode moderne noi, rezultate din progresele realizate în domeniul chimiei analitice.

Metodele introduse în farmacopee sînt redactate în toate detaliile de lucru, pentru ca cel ce face analiza să ajungă la un rezultat corect. S-au introdus o serie de metode noi, care nu figurau în farmacopeea precedentă.

Complexometria, ca metodă titrimetrică de dozare directă a cationilor și indirectă a anionilor și a substanțelor organice, înlocuiește cu succes metodele gravimetrice și chiar cele volumetrice, nespecifice.

Complexometria este aplicată la cationi de calciu, magneziu, plumb, zinc, bismut etc.

Pentru unele substanțe ca anestezina, fenacetina, ținînd seama de funcția amină primară din moleculă, s-a introdus metoda nitritometrică cu indicator intern oranj IV. Metoda se bazează pe diazotarea funcției amină aromatică în mediu de acid clorhidric, în prezența unui catalizator KBr la indicator oranj IV, iar spre sfîrșitul determinării se mai adaugă cîteva picături de soluție de albastru de metilen, pentru a întări virajul.

Titrările în mediu neapos fac posibilă dozarea acid-bază la o serie de substanțe organice, pentru care nu există o metodă de dozare mai rapidă și care nu se pot determina în mediu apos.

Pentru aceste determinări sînt prevăzute soluții titrate de HCl 0,1 n în alcool metilic, acid percloric 0,1 n și 0,01 n în acid acetic anhidru, soluție de NaOH 0,1 n în amestec de alcool metilic și benzol 1 : 4. De asemenea sînt indicați ca solvenți acizi, acidul formic, acidul acetic, amestecul acestora cu anhidridă acetică, ca solvenți bazici piridina, etilendiamina, butilamina, dimetilformamida, iar ca solvenți neutri, acetona, dioxan, benzol, nitrobenzol, nitrometan cloroform etc. Ca indicatori sînt prevăzuți cristal violetul, metilul, violet, roșu neutru, albastru de timol, metil oranj, roșu de metil etc.

Un capitol special — titrări în solvenți neapoși — descrie principiile generale ale metodei și tehnica de lucru. Metoda de dozare în mediu neapos se aplică la dozarea derivaților barbiturici, a unor sulfamide, precum și la sărurile acestora, alcaloizi și săruri etc. La dozarea halogenurilor de alcaloizi se recomandă blocarea halogenului cu soluție acetat de mercur în acid acetic anhidru.

Metoda prezintă avantajul de a putea doza, atît substanţele ca atare, cît şi în forme farmaceutice, fără a elimina excipientul.

O metodă nou introdusă în această ediţie este cromatografia, definită ca o metodă de separare a principiului activ din drogă sau de excipienţii din forme farmaceutice, prin adsorbţie, repartiţie sau schimbători de ioni — denumită astfel cromatografie de adsorbţie, cromatografie de repartiţie pe hîrtie şi cromatografie pe schimbători de ioni.

Un capitol special descrie fiecare din aceste aspecte ale cromatografiei, aparatura folosită, solvenţii şi răşinile, precum şi metoda de lucru şi de regenerare a răşinilor.

Determinările cantitative pe schimbători de ioni au fost introduse la dozarea clorurilor, bromurilor şi iodurilor de sodiu, potasiu şi amoniu, sulfatului de sodiu, folosind pentru acestea cationitul KU-1—KU-2 sau SBS în forma N.

Determinările prin cromatografie pe hîrtie au fost introduse pentru identificarea, dozarea şi stabilirea purităţii la alcaloizi şi glucozizi din plante şi din forme farmaceutice (tincturi, extracte).

Un capitol special se ocupă cu absorbţia luminii de către soluţii colorate şi incolore şi determinări cantitative pe această bază. După o introducere scurtă asupra problemei se descrie spectrofotometria, aspectul teoretic şi practic, calcule şi rezultate. Se descrie apoi colorimetria şi fotometria, principii teoretice şi practice cu privire la aceste metode. Metoda spectrofotometrică a fost introdusă la dozarea acetatului de cortizon, antibiotice, progesteron, testosteron etc., indicînd $E_{1\%}^{1\,cm}$ la o anumită lungime de undă sau raportul extincţiilor la două lungimi de undă pentru unele substanţe.

La monografiile de substanţe chimice se dau destul de frecvent două metode de dozare, de exemplu : clorurile, bromurile, iodurile alcaline se dozează prin metoda cu schimbători de ioni — un cationit care reţine cationul şi se titrează apoi soluţia obţinută cu NaOH 0,1 n şi prin metoda argentimetrică obişnuită.

— Sulfatul de sodiu se dozează prin schimbători de ioni la fel ca şi halogenurile alcaline şi gravimetric ca $BaSO_4$.

— $CaCl_2$ se dozează argentimetric — anionul şi complexometric cationul.

— La oxidul şi carbonatul de magneziu se prevede dozarea acidimetrică şi complexometrică.

— Derivaţii barbiturici se dozează în mediu neapos, folosind dimetilformamida ca solvent, soluţia de hidroxid de sodiu 0,1 n în alcool metilic + benzol, iar ca indicator albastru de timol, alături de metoda de dozare în soluţie alcoolică prevăzută şi în ediţia a VIII-a.

— Sulfamidele se dozează potenţiometric, cu nitrit de sodiu şi a doua metodă în soluţie de dimetilformamidă cu HCl în alcool metilic, la albastru de timol.

În general, la antibiotice se prevede dozarea chimică şi paralel determinarea activităţii pe cale microbiologică ; se dau, de asemenea, o serie de constante fizice : puterea rotatoare, extincţia la una sau la două lungimi de undă. De asemenea se prevede controlul piroge-

nelor, a toxicității și a sterilității, iar la streptomicină se prevede și cercetarea substanțelor de tip histaminic.

Se remarcă introducerea unui mare număr de monografii noi de droguri vegetale, ca : *flores calendulae, flores schizendrae, herba hiperici, radix ginseng, rhizoma cum radicibus, leuzeae, semen schizandrae, stigmata maidis* etc., precum și principii active izolate (alcaloizi și glicozizi), ca : cimarina, convolatoxina, dilanisid, lantosid, kelina, ergotal (amestec de fosfați de alcaloizi din secară cornută) etc. S-a introdus la multe din monografiile drogurilor vegetale determinări cantitative cu tehnica de lucru și formulă de calcul.

Monografiile generale de droguri vegetale se referă la părțile din plantă folosite ca medicamente, astfel : la monografia *Cortices* sînt tratate trei monografii ; la monografia *Flores* sînt tratate opt monografii ; la monografia *Folia* sînt tratate 13 monografii ; la monografia *Fructus* sînt tratate 10 monografii ; la monografia *Herba* sînt tratate 15 monografii ; la monografia *Ol. aeterae* sînt tratate opt monografii ; la monografia *Ol. pinguic* sînt tratate nouă monografii ; la monografia *Radix* și *Rhizoma* sînt tratate 16 monografii ; la monografia *Semen* sînt tratate șase monografii.

La monografiile generale se prevăd condițiile generale de control pentru toate monografiile respective, cercetîndu-se umiditatea, cenușa, cenușa insolubilă în HCl, materii străine, determinările cauzate de insecte, substanța extractivă și metode de dozare cantitativă indicată la fiecare monografie.

Ca o caracteristică fundamentală a monografiilor de droguri vegetale se poate menționa că numai patru monografii se referă la produse de import *(semen strychni, semen strophanti, folium sennae* și *Butyrum cacaco).* Toate celelalte monografii se referă la produse cultivate în U.R.S.S.

Datorită importanței pe care Ministerul Sănătății din U.R.S.S. o acordă problemelor de plante medicinale s-au putut descoperi în flora spontană, plante cu aceleași principii active sau principii active cu acțiunea similară plantelor din import, totodată s-au făcut studii pentru aclimatizarea unor plante, ca : *Thermopsis lanceolata, Armeniaca vulgaris* etc.

Pe lîngă produsele vegetale, mai sînt înscrise numeroase principii active din plante, în stare pură, extrase din materii prime indigene, care joacă un rol important în terapeutică. Astfel convolatoxina, convasid, adenisid, principii active extrase din *herba convalariae* și *herba adonidis,* citisimă din citiso.

În partea a doua (metode generale de analiză) sînt descrise, în mod amănunțit, tehnicile de determinare microscopică a produselor vegetale, precum și reactivii folosiți în acest scop.

Comisiei de tehnică farmaceutică i-a revenit întocmirea monografiilor generale, în care sînt sintetizate punctele de vedere ale specialiștilor sovietici asupra problemelor de farmacie galenică, precum și monografiile speciale pentru fiecare produs în parte.

Monografiile de forme farmaceutice cuprind 14 monografii generale și 275 de monografii de preparate galenice, grupate pe forme,

astfel: drajeuri cu două monografii; emplastre cu două monografii; extracte cu 26 monografii; emulsii; infuzii și decocții cu o monografie; pilule; pulberi cu o monografie; siropuri cu opt monografii; supozitoare cu două monografii; tablete cu 114 de monografii; tincturi cu 21 de monografii; unguente cu 12 monografii; soluții cu 86 de monografii.

Pentru soluții nu există o monografie generală. Pentru soluții injectabile este monografia intitulată *Formae medicamentorum pro injectionibus,* iar monografiile de soluții injectabile sînt trecute împreună cu restul soluțiilor, purtînd denumirea de *solotio... în ampulis.*

Se remarcă introducerea determinărilor cantitative la toate monografiile de forme farmaceutice.

Capitolul „extracte" conține 29 de monografii față de 40 în ediția precedentă. Micșorarea aceasta simțitoare a numărului de extracte arată tendința terapeuticii sovietice de a reține în uz numai produsele cu acțiune farmacologică certă, verificată și controlabilă prin analiza fizico-chimică sau biologică.

La preparare sînt lăsate la latitudinea practicienilor, mijloacele de extracție (macerare, percolare, repercolare, extracție în contracurent etc.).

Se prevăd extracte fluide, la care o parte extract corespunde la o parte drog; extracte moi cu o umiditate de cel mult 25% și extracte uscate cu o umiditate de cel mult 5%.

La extractele fluide ca și la tincturi se recomandă să se mențină cîteva zile la 8° și apoi să se filtreze.

Se admite și folosirea așa-numitelor *Extractum solutum,* preparate prin diluarea extractelor uscate (cu amestecul de 60 de părți apă, 10 părți alcool și 30 de părți glicerină), în proporție de o parte extract la o parte solvent.

Controlul extractelor fluide se referă la determinarea reziduului, densității, concentrației alcoolice, metale grele (limita admisă 0,01%), iar pentru extractele moi și uscate se prevede determinarea umidității, metale grele, fier. La toate extractele se prevede determinarea cantitativă a principiilor active.

Infuziile și decocțiile se fac prin tratarea drogului cu apă rece și menținerea pe baie de apă în fierbere, pentru infuzii 15 minute și pentru decocții 30 de minute; filtrarea se face după răcire de 10 minute pentru decocții și 45 de minute pentru infuzii.

Se permite folosirea de extracte uscate — concentrate — preparate industriale neprevăzute în farmacopee pentru prepararea infuziilor și decocțiilor.

La prescripții urgente cu mențiunea „cito", infuziile se prepară prin încălzire 25 de minute, filtrare la cald și eliberarea imediată, fapt care trebuie menționat pe prescripție.

Se recomandă pentru droguri cu alcaloizi adăugarea de acid citric sau tartric în cantitate egală cu conținutul în alcaloizi al cantității de drog luat în lucru. Se poate înlocui acidul citric cu acidul clorhidric.

Siropurile de zmeură și vișine se prepară cu extracte alimentare neprevăzute în farmacopee.

Siropul de altea se prepară cu extract de altea, care însă nu figurează în actuala ediție.

Apa de migdale amare se prepară prin antrenarea cu vapori de apă a principiilor din semințele de migdale amare și se dozează acidul cianhidric. Se face o observație că poate fi înlocuită cu apă de *laurocerasus* cu același conținut în acid cianhidric.

Soluțiile se prepară la volum ca și cele injectabile.

Ca vehicul pentru soluții injectabile se prevede apa pentru injecții, apirogenă, preparată cu cel mult 24 de ore înainte și păstrată aseptic.

Pentru soluții injectabile uleioase se prevede uleiul de piersic sau de migdale.

Se recomandă folosirea de stabilizanți, atît pentru produsele industriale, cît și pentru cele preparate în farmacie.

Pentru recipientele de sticlă se recomandă a se urmări stabilitatea chimică și termică, claritatea, forma, volumul și alte caracteristici prevăzute în GOST. În ceea ce privește volumul soluției injectabile din fiole, pe lîngă tabelul prezentat cu volumul minim admis, se face precizarea ca acesta să fie suficient pentru a umple acul, ambonul seringii și seringa pînă la volumul nominal.

O mare atenție se dă impurităților mecanice, problemă atît de spinoasă, care este rezolvată cu exigență, monografia prevăzînd ca soluțiile injectabile să nu conțină impurități vizibile cu ochiul liber, în lumina unui reflector de 40 de wați.

Se mai prevede cercetarea sterilității și pirogenelor.

La soluțiile injectabile de adrenalină, convalatoxină, erisimină, gramicidină, neriolină, estradiol propionat, strofantină se prevăd metode de determinare biologică a activității.

La unele soluții se prevede dozarea spectrofotometrică alături de alte metode obișnuite, ca de exemplu : vitamina A — dozare fotometrică și spectrofotometrică ; ciancobalamina — dozare colorimetrică și spectrofotometrică.

La soluțiile injectabile de glucoză se dozează glucoza, prin metoda refractometrică sau iodometrică.

La acetat de dezoxicorticosteron se prevede dozarea polarimetrică ; de asemenea, pH este trecut la toate soluțiile injectabile, iar limitele variază de la 0,5 la 2 unități.

Monografia generală de supozitoare tratează în același loc globule, ovule și bujiuri, numindu-le *suppositoria rectalia, suppositoria vaginalia* și *bacilli.* Se indică mai multe baze de supozitoare, dar se menționează că în cazul că medicul nu prescrie excipientul se folosește untul de cacao. La cele două monografii de supozitoare cu extract de opiu și extract de beladona se prevede adăugarea de fenol pentru conservare.

Capitolul *Tabulettae* cuprinde cele mai multe monografii noi introduse, din care multe sînt comprimate cu 2—3 componente active, formule tipizate, intrate în uz, ca : amidopirinanalgin ; amido-

pirinfenacetincofeinnatriubenzoic ; bismut subnitric — cu extract de beladona ; codeină cu bicarbonat de sodiu etc.

Toate monografiile prevăd determinări cantitative pentru componentele active.

Dezagregarea se face pe trei tablete și se menține ca timp de dezagregare 10 minute pentru comprimate și 30 de minute pentru comprimate obducte, ca și farmacopeea precedentă.

Excipienții nu sînt enumerați decît în foarte puține cazuri. Se limitează conținutul în talc la 3%.

Se recomandă folosirea pectinei, acetocelulozei, stearat de calciu și magneziu ca excipienți, limitîndu-se la 20% față de principii active.

Tabletele cu diametru mai mare de 9 mm vor avea o linie mediană. Înălțimea tabletelor trebuie să fie de maximum 30—40% din diametru.

Pentru dozarea principiilor active se prevăd și metode biologice ca la : *tabulette oxitetraciclini ; tabulette cordigitum ; tabulette phenoximetilpenicilini ; tabulette clortetraciclini.*

Capitolul „Tincturi" prezintă 21 de monografii, cu nouă mai puțin ca în ediția precedentă. Între tincturile scoase figurează tinctura de china, china compusă, tinctura de aconit, tinctura de gențiana, fiind depășite de alte medicamente cu acțiune mult superioară, tinctura de digitala, care prin stabilitatea ei redusă nu oferă suficientă garanție în tratamentul unei boli atît de grave, pentru care există o medicație rațională și bogată.

Se prevăd ca metode de extracție macerarea, percolarea sau solubilizarea extractelor, lăsîndu-se libertatea de a se folosi una din aceste metode. Tincturile se prepară la volum, completînd cu alcool de aceeași concentrație.

Ca vehicul se prevede alcool de diferite concentrații, alcool de 40° pentru tincturile de aloes, amara, beladona, hiperic, tormentila, alcool de 70° pentru tincturile de absint, arnică, convolarie, eucalipt, ipeca etc.

Controlul tincturilor se referă la determinarea densității metalelor grele, a reziduului la evaporare, a concentrației alcoolice și la majoritatea tincturilor se prevede determinarea conținutului în principii activi.

Un element nou în controlul tincturilor îl constituie determinarea alcoolului din tincturi sau lichide alcoolice, cu un aparat special, bazat pe relația între concentrația alcoolică și punctul de fierbere al tincturii, aparat descris în partea a doua, de metode generale de analiză.

Tincturile de convalarie și strofant sînt supuse și controlului biologic, pentru a determina activitatea lor.

La unguente se prevăd baze de unguente noi, ca : grăsimi hidrogenate, glicerogeluri, polietilenoxizi, bentonite, baze emulsionate etc. Se menționează că se va întrebuința vaselina în cazurile cînd nu este indicat excipientul. O grijă deosebită se acordă excipientului pentru unguentele oftalmice, la care se prevede să se lucreze aseptic ; dacă nu este indicat excipientul se va lucra cu amestec de lanolină

anhidră 10 g și vaselină specială pentru unguente oftalmice 90 g, sterilizat o oră la 150°. Nu sînt prevăzute monografii de unguente cu antibiotice.

Partea generală a farmacopeei cuprinde :

— lista A de substanțe toxice, care trebuie păstrate în dulap special, sub cheie ;

— lista B de medicamente puternic active care trebuie păstrate la *separanda ;*

— tabele de doze maxime a substanțelor toxice și puternic active pentru adulți ;

— tabele cu doze maxime la aceleași medicamente pentru copii, pe grupe de vîrstă, pînă la 6 luni, între 6 luni și 1 an, 2 ani, 3 și 4 ani, 5 și 6 ani, 7 și 9 ani și 10 și 14 ani ;

— tabele de doze de substanțe toxice și puternic active, întrebuințate curent în medicina veterinară pentru animale domestice, pe grupe de animale ; cabaline 400—500 kg, bovine 300—400 kg, ovine 50—60 kg, porcine 50—60 kg, cîini de 10—12 kg și păsări de 2 și 3 kg.

La capitolul „Cercetarea purității și limite admise" se descriu metodele de cercetare și etaloanele pentru cloruri, sulfați, săruri de calciu, săruri de fier, săruri de zinc, metale grele în soluții și în reziduu la calcinare cu sulfură de sodiu, arsen, prin metoda cu hîrtie cu clorură mercurică sau prin metoda Thiele.

Tabelele cu indicatori sînt completate cu indicatorii folosiți în noile metode înscrise.

Tabelele cu soluții titrate sînt completate cu soluții de HCl în alcool metilic, hidroxid de sodiu în alcool metilic și benzol, acid percloric în acid acetic anhidru pentru titrări în mediu neapos, soluții de complexone pentru dozări complexometrice etc.

Un capitol special se ocupă cu vase cotate și gradate, controlul și curățirea lor.

Tabelele de reactivi descriu caracteristicile, controlul substanțelor și prepararea soluțiilor și ocupă un număr de 37 de pagini.

O preocupare deosebită în controlul medicamentelor îl prezintă metodele biologice de determinarea activității medicamentelor și se aplică la :

A. Determinarea activității medicamentelor care conțin glucozizi cardiotonici, ca : frunza de digitală și preparatele digitalice (gitalen, tablete cordigit, neodigilen, lantozid, dilanizid, herba adonis și adonizid, herba, flores, folia și *tinctura convalaria* și glucozizii convazid, corglicon și convalatoxina, semințe de tinctura de strofant-strofantina K în fiole și altele).

B. Determinarea activității preparatelor hormonale, ca : insulina, protamininsulin, pituitrina, paratireoidina, adrenalina, ACTH.

C. Determinarea activității biologice a antibioticelor.

D. Controlul toxicității antibioticelor.

E. Controlul conținutului în substanțe histaminice.

F. Determinarea pirogenității.

G. Verificarea sterilității serurilor, vaccinurilor, anatoxinelor, preparatelor hormonale și antibiotice.

H. Controlul biologic al novarsenolului și mioarsenolului (controlul toxicității, activitatea terpenemicidă).

Un capitol scurt, care tratează sterilitatea, încheie partea generală, după care urmează o serie de tabele și indexul alfabetic, în limba rusă și în limba latină.

★

Atenția deosebită acordată plantelor medicinale, prin introducerea de principii active noi și forme galenice noi din plante medicinale, dovedește preocuparea care există în U.R.S.S. pentru aceste resurse naturale și impulsia care s-a dat cercetării în acest domeniu. U.R.S.S. situîndu-se printre primele țări din lume în descoperirea de noi glicozizi și alcaloizi.

Modul cum este întocmită farmacopeea, monografiile complete pentru medicamentele noi introduse în terapeutică, precum și noile metode de control introduse, îi măresc valoarea practică.

Alcătuită de 85 de specialiști din diversele ramuri ale științelor farmaceutice, precum și de colaboratorii a 19 institute de cercetări, laboratoare și uzine de producție, noua ediție a Farmacopeei U.R.S.S. prezintă un ghid practic, experimentat în diferite laboratoare din U.R.S.S., ținînd seama de realitățile producției de medicamente, de exigențele impuse calității superioare a medicamentului și progreselor realizate de științele farmaceutice.

Farmacopeea U.R.S.S. ediția a IX-a îmbogățește literatura farmaceutică internațională cu un material vast, bine pus la punct, corespunzător stadiului actual al terapeuticii și al științelor farmaceutice.

Articol intrat în redacție la 14 octombrie 1961

Indicele de clasificare: 615.11 (S)

Poziția centropneinei în complexul enzimatic pancreatic

Farm. Laura Staicovici-Brădișteanu

Pancreasul îmbogățește necontenit clinica și laboratorul cu noi factori extrași din parenchimul său. Făcînd abstracție de diastazele, bine cunoscute, ale pancreasului exocrin, preocupările s-au concentrat asupra organului insular. După epocala descoperire a insulinei, elaborată în celulele β, a urmat glucagonul, produs al celulelor α din insulele Langerhans.

Insulina a revoluționat terapeutica și totodată soarta diabeticilor. Glucagonul a impus și el revizuirea unor concepții fiziopatologice perimate, dar nu a căpătat nici o utilizare terapeutică. Cercetătorii au continuat să studieze pancreasul dezinsulinizat. Pulpa pancreatică s-a dovedit un teren foarte fecund în componente enzimatice și plin de surprize. Dragstedt a pus în evidență „factorul lipotrop" „lipocaic", care a intrat în arsenalul terapeutic lipido-conversant H-hipocolesterolemiant, antiaterosclerogen.

Kalicreina este utilizată ca medicament hipotensor, vasodilatator. Elastaza pancreatică intră în enunțarea unor ipoteze patogenice, dar nu s-a integrat în terapeutică.

Trecerea în revistă a acestor factori hormonali și enzimatici, ilustrează opulența glandei, ca centru de biosinteză și depozit. Pancreasul reprezintă unul din compartimentele cele mai active ale metabolismului. Expresia structurală a acestei activități o reprezintă torentul sanguin, care îi asigură bogata irigație, precum și profuziunea granulațiilor aparatului mitocondrial. Din acest punct de vedere este interesant un nou capitol deschis în patologia neonatală, prin separarea unei entități clinice și biochimice denumită „mucoviscidoză", o nouă cunoștință printre bolile de sistem. Acest sindrom este interesant fiindcă înglobează pancreasul în complexul fiziopatologic al glandelor salivare (Bauch-Speichel-Drussen), integrare care asociază patologia de sistem la embriogeneza lor comună. Pancreasul apare ca cea mai voluminoasă, cea mai importantă dintre glandele salivare, membră a unei familii eminamente enzimobiosintetizatoare. Privit sub acest aspect nu este de loc surprinzătoare bogăția de activități ce i se atribuie.

Cercetări de dată foarte recentă, au relevat din complexul extractului pancreatic, un nou factor, dotat cu proprietăți „eupneice" de reglare a automatismului centrilor respiratori. Acest factor a fost

izolat din complex și testat experimental de Santenoise. Acțiunea lui se datorește blocării anhidridei carbonice, acțiune cunoscută a acetazolamidei (Diamox). Acest atribut a fost controlat *in vitro*.

In vivo, eliminarea gazului carbonic din sînge este în funcție de activitatea anhidrazei carbonice. Retenția gazului carbonic, excitant al centrilor respiratori, întreține automatismul fiziologic. Centropneina, prin blocarea anhidrazei carbonice, determină acumularea oxidului de carbon în plasmă. Această stare de hipoxemie cu tendință la acidoză activează respirația prin excitarea centrilor corespunzători, ca factor de reglare fiziologic, de adaptare. Se poate presupune chiar intervenția centropneinei, prin acțiune centrală, în timpul somnului fiziologic sau narcotic, printre factorii de menținere a respirației. Acțiunea sa ar putea fi de asemenea interesantă ca factor de reanimare fiziologic în sincopa respiratorie. Ar putea reprezenta una din cauzele dispneei, sau de gradație a polipneei de efort. Aceste ipoteze captivante se pot controla experimental prin blocarea anhidrazei carbonice, caracter care o apropie de acetazolamidă, medicament diuretic, cu acțiune de blocare diastazică la nivelul tubului renal.

La centrul de biologie termoclimatic, Santenoise a experimentat pe animale de laborator, activitatea paralelă a acestor doi inhibitori ai anhidrazei carbonice, măsurînd diureza.

Centropneina modifică eliminarea renală a Na, K, a bicarbonaților, determină creșterea diurezei. Calea de administrare intraperitoneală este mai favorabilă diurezei, controlată la 3 ore.

La 24 de ore, rezultatele sînt egale, indiferent de calea de administrare. Acetazolamida este mai activă pe cale orală. Testul diurezei experimentale este în favoarea diamoxului, activitatea acestuia fiind de 3—7 ori superioară. Dozele crescînde amplifică diureza acetazolamidei, pe cînd centropneina produce aceeași diureză cu doze variind de la 5 la 100 mg/kilocorp.

Controlul comparativ *in vitro*, cu privire la puterea de inhibiție a anhidrazei carbonice, necesită concentrări mult superioare de centropneină.

Rezultatele cercetărilor de mai sus situează extractul pancreatic eupneizant într-o categorie minoră, ca diuretic, față de diamox. Blocarea fermentativă testată *in vitro* îl arată de asemenea mai puțin activ ca putere de inhibiție față de anhidraza carbonică. Centropneina posedă deci o acțiune diuretică secundară, acțiune redusă, care diferă calitativ și cantitativ de aceea a actazolamidei și totodată are acțiune anticarboanhidrazică mai slabă.

Explicația acestor diferențe o găsim pe două căi: 1) originea factorilor; 2) punctul de atac al fiecăruia *in vivo*. Prima distincție care se impune este că centropneina face parte dintre factorii naturali, pe cînd diamoxul face parte din factorii sintetici. Se știe că fiecare factor enzimatic natural este temperat în organism prin diastaza corespunzătoare. Se poate presupune *a priori* existența unei diastaze homeostatice, centropneinaza. Acest sistem neutralizant al excesului reduce activitatea centropneinei și împiedică efectele spectaculare, mai aparente pentru factorii sintetici față de care organismul nu este prevăzut cu mecanismul de reglare.

În al doilea rînd efectul lor principal diferă după locul de acțiune respectiv : diamoxul cu punct de atac la nivelul tubilor renali, iar centropneina cu acțiune principală asupra centrilor respiratori. Sensibilitatea, susceptibilitatea, reactivitatea proprie, specifice acestor teritorii, cu privire la carența fermentativă sau cu prezența unor metaboliți generați de această carență, imprimă diferențe și divergențe în acțiunea factorilor aparținînd aceleiași grupe.

Blocarea anhidrazei carbonice reprezintă atributul lor comun, dar teritoriul asupra căruia acționează fiecare este diferit. Din punct de vedere enzimologic fac parte din aceeași familie a inhibitorilor carboanhidrazei, însă sub aspect terapeutic diamoxul este medicament diuretic, depletiv, antihidropigen, pe cînd centropneina reprezintă un factor fiziologic de homeostază a funcțiilor respiratorii, eupneic, acțiune principală căreia îi datorește și numele.

Centropneina este un nou factor, descoperit și izolat din extractul pancreatic ; ea face parte din inhibitorii anhidrazei ca și diamoxul. Blocanții sînt de două categorii : fiziologici-naturali și sintetici-artificiali. Diferența dintre aceste două categorii, din punct de vedere farmacodinamic este calitativă, cît și de ordin cantitativ. Această diferență se datorește punctului de atac deosebit, precum și specificității funcționale a teritoriilor asupra cărora influențează blocarea enzimatică. Descoperirea inhibitorilor enzimatici a schimbat concepția fiziologiei tubului renal și a modificat terapeutica nefropatiilor. Centropneina poate fi un factor revelator al unor subtilități în fiziologia, fiziopatologia și terapia centrilor de reglare respiratorie.

Indicele de clasificare : 615.361.37

REFERAT

CONTRIBUȚIE LA SITUAȚIA UNOR PROBE DE PURITATE A UNOR FARMACOPEE (nota III—IV), L. Nittelmann și S. Mayer., Pharm. Acta Helv., 1961, vol. 36, nr. 5, p. 287—303, 304—312

Autorii abordează unele probleme în legătură cu cercetarea purității medicamentelor.

Se discută și se execută cercetarea ionului sulfat după mai multe farmacopee, subliniindu-se concentrația reactivilor utilizați, diluția, precum și limita de sensibilitate a reacției.

Pentru cercetarea ionului de calciu, farmacopeele prevăd numai reacția cu oxalatul de amoniu în mediu amoniacal. De asemenea, comentează unele probleme în legătură cu concentrația reactivilor, cu diluția de lucru și limita de sensibilitate. Cum ionul de magneziu, eventual prezent, jenează cercetarea ionului de calciu, autorii propun complexarea Ca^{2+} cu ajutorul complexonului III. La alcalinizare cu hidroxid de sodiu a precipitat ionul de magneziu, iar la un pH=12, complexonatul de calciu rămîne în soluție. După separarea precipitatului prin filtrare, filtratul se acidulează, fără a avea exces de acid și calciul este pus în libertate ; astfel se poate determina conținutul în ion de calciu.

Lucrarea este însoțită de un număr mare de tabele în care se arată influența proporției de reactiv, concentrația ionului de cercetat și reproductibilitatea rezultatelor.

Pentru cercetarea ionului fosfat, *Pharm. Helv.* V prevede reacția cu mixtură magneziană și reacția cu mo-

libdatul de amoniu. Autorii dovedesc experimental că reacția cu molibdatul de amoniu este de circa 10 ori mai sensibilă decît aceea cu mixtură magneziană, însă prin această reacție se pune în evidență și silicatul. Ca mediu de acidulare se folosește în general acidul azotic. Ca reacții sensibile se mai indică reacția de obținere a albastrului de molibden, fosfomolibdatul de amoniu și chinină sau de benzidină, ca și molibdovanadatul de amoniu, subliniind că acesta din urmă dă rezultate reproductibile (formarea unei colorații galbene).

Pentru cercetarea ionului de magneziu, farmacopeele prevăd formarea precipitatului de fosfat amoniacomagnezian. Se recomandă tratarea soluției de cercetat cu clorură de amoniu și carbonat de amoniu pentru îndepărtarea ionului de aluminiu și a metalelor grele și în filtrat se cercetează ionul de magneziu prin adăugare de fosfat de sodiu. Pentru colorimetrare se recomandă metoda cu galben de titan (bis-4,4'-metibenzotiazol-1,3-diazoaminobenzen-(2,2') — disulfonat de sodiu).

Se atrage atenția că această reacție cu fosfat de sodiu nu este nici sensibilă și nici specifică, deoarece cu fosfatul de sodiu reacționează și urmele de ion de magneziu.

Pentru cercetarea ionului de amoniu sînt prevăzute două reacții : cu hîrtia de turnesol și reactivul Nessler, acesta din urmă dovedindu-se a fi sensibil pentru urme de amoniac.

Reacția are loc conform ecuației chimice :

$$2(HgI_4)^{2-} + 3OH^- + NH_3 \rightleftarrows HgNH_2I \cdot HgO + 7I^- + 2H_2O$$

Autorii arată influența excesului de iodură de potasiu din unele formule de preparare a reactivului Nessler și propun folosirea unui reactiv incolor obținut prin dizolvarea biiodurii de mercur în soluție de bromură de potasiu, fără a se mai adăuga un hidroxid alcalin. În cazul folosirii unui astfel de reactiv, reacția are loc după ecuația chimică :

$$2(HgI_2Br_2)^{2-} + 3OH^- + NH_3 \rightleftarrows HgNH_2I \cdot HgO + 3I^- + 4Br^- + 2H_2O,$$

iar produsul este insolubil în exces de bromură de potasiu.

Se propune ca amoniacul să fie deplasat din mediul alcalin, folosind distilarea și asupra soluției să se practice reacția cu noul reactiv Nessler.

I. Popa

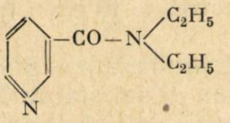
Cercetări în seria N-metilpiperazinei (III).

Derivați ai acizilor nitrobenzoici și ai acizilor nicotinici cu eventuală acțiune cardiovasculară

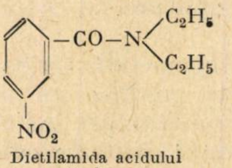
Conf. E. Pușcaru, dr. V. Zotta, farm. Margareta Popescu, farm. Ana Serper, farm. Jana Hociung, farm. Ana Gașmet și farm. Rodica Ionescu

Laboratorul de chimie farmaceutică al Facultății de farmacie din București

Încă din anul 1946, Erlenmayer, Jung și Sorkin (1), în lucrările lor au atras atenția asupra unei analogii în acțiunea farmacodinamică între amidele acizilor din seria piridinei și amidele acizilor aromatici cu grupări nitro pe nucleu. Autorii fac aceste constatări în urma verificărilor biologice, pe care le execută asupra unor N,N-dietilamide din seria piridinei și a compușilor analogi din seria acizilor nitrobenzoici preparați în acest scop. Autorii arată că dintre produșii luați în studiu, N,N-dietilamida acidului m-nitrobenzoic prezintă o acțiune analeptică, acceleratoare a frecvenței și volumului respirator, similară N,N-dietilamidei acidului nicotinic (coramina, cordiamina) medicament devenit clasic, cunoscut prin activitatea sa analeptic cardiacă, preparat și de industria noastră de medicamente.

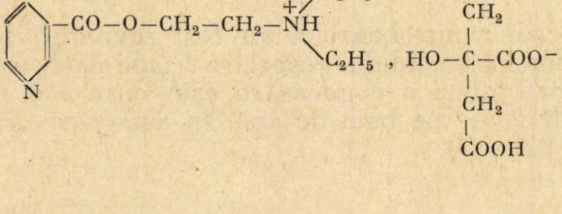


Cordiamina



Dietilamida acidului m-nitrobenzoic

Cercetări mai recente în grupa medicamentelor cu acțiune cardiovasculară au confirmat importanța derivaților acizilor piridincarboxilici. Nu de mult a fost introdus în terapeutică un nou produs, un ester bazic al unui acid din seria piridinei și anume esterul N,N-dietilaminoetilic al acidului nicotinic, întrebuințat sub formă de citrat și cunoscut sub numele de Euclidan (2).

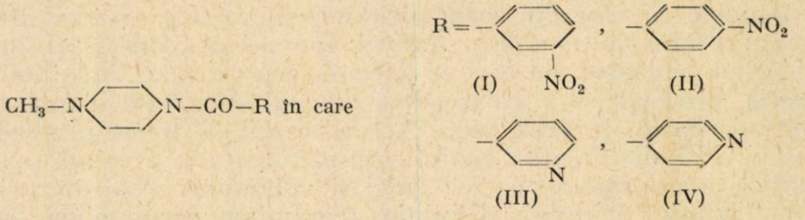


Experimentările clinice au arătat că acest compus posedă o marcată acțiune vasodilatatoare, produce o accelerație a circulației sanguine, stimulează respirația celulară și este indicat în miocardita cronică, oboseala miocardului și în tulburări ale circulației periferice ; se pare, că din punct de vedere chimic, toată această activitate este justificată prin prezența nucleului piridinic din molecula sa.

În ideea obținerii de noi substanțe cu activitate cardiovasculară și în continuarea lucrărilor noastre (5, 6) în seria derivaților N-metilpiperazinei, în lucrarea de față ne-am propus a sintetiza unii compuși, care să aibă în constituția lor pe lîngă acest heterociclu, grupări, care așa cum am arătat mai sus, imprimă compușilor o acțiune netă, în această grupă farmacodinamică.

În ceea ce privește importanța prezenței grupării N-metilpiperazinei în structura chimică a unor valoroși produși introduși în ultimul timp în terapeutică, am arătat acest lucru în cercetările noastre anterioare (5, 6). În plus, includerea atomilor de azot a unor catene liniare în nucleul heterociclic s-a dovedit de multe ori mai favorabilă în ceea ce privește acțiunea acestor compuși.

Pentru început, am obținut compuși de formula generală :



Produșii preparați de noi nu au fost găsiți citați în literatura, pe care am putut să o consultăm. La toți acești derivați s-au stabilit condițiile de preparare și s-au executat determinările cantitative necesare.

Verificările farmacodinamice ale produșilor sintetizați vor arăta, în comparație cu produse cu acțiune bine stabilită, în ce măsură prezența N-metilpiperazinei influențează activitatea farmacodinamică, diferențiind totodată calitativ cele două categorii de compuși, derivați ai acizilor β- și γ-piridin carbonici, m- și p- nitrobenzoici.

Discuții asupra metodelor de preparare

În vederea sintetizării acestor produși, am folosit o metodă generală de preparare și anume : condensarea clorurilor acizilor respectivi cu N-metil-piperazină, în mediu de benzen anhidru.

Condițiile de lucru sînt puțin diferite pentru cele două categorii de compuși : derivați ai acizilor nitrobenzoici și ai acizilor piridincarboxilici.

Derivații acizilor nitrobenzoici au fost preparați folosindu-se la 1 moleculă de clorură a acidului respectiv 2 moli de N-metilpiperazină.

Temperatura optimă a condensării este între 4 și 6°, urmată de încălzire timp de 2 ore pe baia de apă. În aceste condiții am obținut randamente de 82% (3).

Derivații acizilor piridin-carboxilici au fost sintetizați, folosindu-se clorhidrații clorurilor acizilor respectivi; aceasta deoarece izolarea clorurilor ar fi necesitat o serie de operații dificile fără avantaje deosebite. Am stabilit proporțiile dintre reactanți și anume un mol din clorhidratul clorurii acidului respectiv la 3 moli din N-metilpiperazină.

Temperatura optimă de reacție este între 10 și 12°, urmată fiind de o încălzire timp de 2 ore, pe baia de apă. Randamentele obținute au fost de 30% (4).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Clorura acidului m-nitrobenzoic

Urmînd indicațiile date în literatură, am obținut acest produs prin clorurarea acidului respectiv cu pentaclorură de fosfor.

Rd. 84% P.t.=83° P.f=158/20mm

I. *1-(m.Nitrobenzoil)-4-metilpiperazina*

Într-un balon prevăzut cu agitator, refrigerent și pîlnie de picături se introduc 5g (0,049 moli) N-metilpiperazină dizolvați în 75 ml benzen anhidru.

Se răcește la 0°; apoi se adaugă picătură cu picătură 4,5 g (0,024 moli) clorura acidului m-nitrobenzoic dizolvat în 35 ml benzen anhidru. În timpul adăugării, temperatura se menține între 4° și 6°, apoi se încălzește pe baia de apă la reflux timp de 2 ore.

Se tratează cu 200 ml soluție de hidroxid de sodiu 8%, se separă stratul benzenic, iar soluția apoasă se extrage de două ori cu cîte 50 ml benzen. Extrasele benzenice reunite se usucă pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare și alungarea solventului produsul obținut se recristalizează din ligroină.

Produs cristalin, alb-gălbui, solubil la rece în benzen și cloroform, la cald în apă, alcool, eter de petrol și ligroină.

P.t.=96—97° (ligroină) Rdt. 82%.

Pentru C H N O	Calculat	Găsit
12 15 3 3	C=57,81%	57,94%
greutate moleculară=249,264		
	H=6,06%	6,14%
	N=16,85%	16,61%

II. *1-(p-nitrobenzoil)-4-metilpiperazină*

Lucrînd în condițiile menționate pentru compusul precedent din 7,5 g (0,0735 moli) N-metilpiperazină în 112 ml benzen anhidru și 6,7 g (0,036 moli) clorură a acidului p-nitrobenzoic în 18 ml benzen anhidru, am obținut un compus galben cristalin. P.t.=98—99° (ligroină). Rdt.

82%, solubilă în benzen și cloroform și foarte solubilă la cald în apă și alcool.

Pentru C H N O	Calculat	Găsit
12 15 3 3	C=57,81%	57,59%
greutate moleculară=249,264		
	H= 6,06%	6,10%
	N=16,85%	16,64%

Clorura acidului nicotinic (clorhidrat)

Modificînd unele indicații din literatură, din 7 g (0,0568 moli) acid nicotinic și 70 g (0,588 moli) $SOCl_2$, prin încălzire timp de 2 ore la reflux, după alungarea excesului clorurii de tionil, am obținut compusul cu Rdt. 90%.

III. *1-Nicotinoil-4-metil piperazină*

Peste o suspensie de 6 g (0,0337 moli) de clorhidrat al clorurii acidului nicotinic în 30 ml benzen anhidru, se adaugă picătură cu picătură 12 g (0,119 moli) de metil piperazină.

Se răcește inițial la 3—4° și în tot timpul adăugării metil-piperazinei se menține temperatura între 10—12°, pentru ca reacția să nu devină prea violentă.

La sfîrșitul reacției se mai adaugă 15 ml benzen anhidru și se refluxează timp de 2 ore pe baia de apă. După răcire, se tratează cu 375 ml soluție de hidroxid de sodiu 30%. Se separă stratul benzenic, iar stratul apos se epuizează de 3 ori cu cîte 150 ml. benzen. Se filtrează extrasele benzenice, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrarea și alungarea solventului, produsul se distilă la presiune scăzută. Se obține un ulei galben care apoi cristalizează ; solubil în apă, insolubil în ligroină și eter de petrol.

P.f.=210—213/20 mm P.t=38—40° Rdt.=30%

Pentru C H N O	Calculat	Găsit
11 15 3	C=64,36%	64,10%
greutate moleculară=205,234		
	H= 7,36%	7,52%
	N=20,47%	20,22%

Clorura acidului izonicotinic (clorhidrat)

Lucrînd în aceleași condiții indicate pentru clorura acidului nicotinic din 6 g (0,048 moli) acid izonicotinic și 60 g (0,504 moli) $SOCl_2$ am obținut produsul cu un Rdt. = 90%.

IV. *1-Izonicotinoil-4-metil-piperazină*

Lucrînd în condițiile descrise pentru compusul precedent din 4 g (0,022 moli) clorhidratul clorurii acidului izonicotinic în 20 ml benzen anhidru și 8 g (0,079 moli) N-metil-piperazină se obține un produs

cristalin, solubil în apă, foarte solubil în benzen, cloroform, puțin solubil în eter de petrol. Rdt. 30% P.t. = 83—84° (eter de petrol).

Pentru $C_{11}H_{15}N_{3}O$	Calculat	Găsit
greutate moleculară=205,254	C=64,36%	64,10%
	H= 7,36%	7,56%
	N=20,47%	20,36%

Concluzii

Cercetările efectuate în ultimul timp au scos în evidență activitatea derivaților piridin-carboxilici și nitrobenzoici în terapia cardiovasculară ; dintre acești compuși cordiamina (coramina) și esterul N,N-dietilaminoetilic al acidului nicotinic (citrat) au intrat în terapeutică.

Luînd ca punct de plecare lucrările efectuate în această direcție am preparat o serie de noi produși, care se deosebesc de cei menționați prin includerea atomului de azot din catena laterală într-un heterociclu, N-metil piperazinic, cunoscut prin activitatea sa farmacodinamică ; modificările de acest gen duc în mod frecvent la produși mai activi din punct de vedere terapeutic.

În acest scop am obținut următorii compuși noi, necitați în literatura de specialitate :

— 1-(m-Nitrobenzoil)-4-metil piperazina ;
— 1-(p-Nitrobenzoil)-4-metil piperazina ;
— 1-Nicotinoil-4-metil piperazina ;
— 1-Izonicotinoil-4-metil piperazina.

Tuturor acestor compuși li s-au făcut determinările cantitative necesare, urmînd a se face verificarea lor biologică, care va diferenția calitativ cele două categorii de produși.

BIBLIOGRAFIE

1. ERLENMAYER H., JUNG P., SORKIN B. — *Helv. Chim., Acta*, 1946, nr. 29.
2. * * * — *Prod. pharm.*, 1961, vol. 16, nr. 4, p. 200.
3. CHIAVARELLI S., CORNILLON O., MARINI BETTOLO C. B. — *R. C. Ist. sup. Sanità*, 1955, nr. 18, p. 1 023—1 032 ; *C. A.*, 1956, luna aprilie, p. 6 340.
4. MASSARANI E. — *Farmaco*, 1957, nr. 12, p. 673—375 ; *C. A.*, 1958, p. 4 640.
5. PUȘCARU E., POPESCU M., SERPER A., HOCIUNG J., GAȘMET A., SPĂTARU R., Cercetări în seria N-metilpiperazinei, I — Sinteza N-metilpiperazinei. Lucrare comunicată la Sesiunea științifică a cadrelor didactice din I.M.F., oct. 1960 (nepublicată).
6. PUȘCARU E., ZOTA V., SERPER A., POPESCU M., HOCIUNG J., GAȘMET A., SPĂTARU R. — Cercetări în seria N-metilpiperazinei. II. Derivați ai acidului cinamic, *Farmacia (București)*, 1961, nr. 6, p. 345.

Articol intrat în redacție la 4.X.1961.

Indicele de clasificare : 615.778.474

R E F E R A T E

CARACTERIZAREA PE HÎRTIE CROMATOGRAFICĂ A EXTRACTELOR DE FRANGULA ȘI CASCARA SAGRADA, R. Baumgartner, K. Lupin, Pharm. Acta Helv., 1960, 12, p. 631.

S-a căutat o metodă, bazată pe cromatografia pe hîrtie, pentru caracterizarea extractelor de *Frangula și Cascara sagrada*. A fost pusă la punct pentru a servi ca metodă curentă în practică.

Mai multe extracte obținute prin diferite metode au fost cromatografiate (metoda descendentă) cu ajutorul fazei superioare a amestecului n.butanol-acid acetic glacial-apă (4:1:5). Spoturile revelate de diverși reactivi (sulfat de aluminiu, borax, potasă caustică) arată diferența de culoare și de fluorescență. A fost mai ușor de caracterizat extractele de *Cascara* decît cele de *Frangula*. Toate extractele de *Cascara* (netratate cu oxid de magneziu) dădeau într-adevăr aceeași cromatogramă, oricare ar fi fost timpul de stocaj sau metodele de extracție. Acestea, pentru cauze insuficient cunoscute, influențează însă cromatogramele extractelor de *Frangula*.

Diferențierea celor două extracte se face de preferință prin comparația zonelor inferioare ($Rf > 0,6$) a cromatogramelor sau mai bine încă a cromatogramelor extractelor eterate. În acest din urmă caz nu se reține decît spotul avînd Rf între 0,6 și 0,95 (a se vedea tabelul V) și extractele vechi de *Frangula* se comportă diferit de cele proaspăt preparate.

Pentru practică, autorii recomandă următoarea metodă : 0,01 pînă la 0,015 ml extract fluid (sau preparat din cel *sic)* este depus pe linia de plecare a hîrtiei în așa fel, ca să nu întreacă 0,5 cm în lărgime și circa 2 cm în lungime. Se developează, prin faza superioară a amestecului n.butanol-acid acetic glacial-apă (4 : 1 : 5), se usucă hîrtia și se tratează cu vapori de amoniac, care dau o colorație roșie cu hidroxiantrachinonele libere. După volatilizarea amoniacului (circa 10 minute) se tratează hîrtia prin vaporizarea soluției apoase saturată de borax și se examinează la lumina zilei și la lumina ultravioletă. Pe aceeași hîrtie cu extractul în chestiune se tratează un eșantion martor.

Manon Stoenescu

DETERMINAREA FENACETINEI ÎN COMPRIMATE, Carlos Martin, P. Wirth, Pharm. Acta Helv., 1960, nr. 11, p. 575.

1. Se propune o metodă pentru determinarea fenacetinei în comprimatele de aspirină, fenacetină, cofeină, care evită procedeele complicate de extracție și de cantități mari de solvent.

2. Poate fi întrebuințată în locul metodei Degner și Johnson modificată de Wirth.

3. Rezultatele sînt precise și dozajul fenacetinei se poate efectua într-o oră.

Manon Stoenescu

Cercetări privind activitatea antituberculoasă a unor hidrazone din clasa tiazolilor

Nota I. CERCETĂRI *in vitro* ASUPRA BACILULUI KOCH

Conf. C. Marcu, dr. P. Gheorghiu, chim. Viorica Bratu, dr. M. Manuchian, dr. Em. Manolescu, dr. D. Dobrescu, dr. P. Gane

Laboratorul de farmacologie, I.M.F. București

Răspîndirea tot mai largă a rezistenței bacilului Koch față de antibioticele și chimioterapicele aflate în uz necesită cercetări continue, pentru a lupta împotriva cazurilor de rezistență. Printre corpii cercetați, în ultimii ani, pentru activitate tuberculostatică au fost și unii derivați ai tiazolului, care s-au dovedit activi (3, 4, 6, 9, 10).

Tefas, Berechet, Chiriță și E. Pușcaru (11, 12) au sintetizat, în Laboratorul catedrei de chimie farmaceutică a Facultății de farmacie, corpi noi din această clasă, prin condensarea hidrazidei acidului 2-acetilaminotiazol-4-carboxilic cu diverse aldehide substituite, în orto, meta, para.

Substanțele cercetate sînt următoarele (formulele în tabelul din fig. 1) :

În lucrarea de față, ne-am propus să studiem activitatea antituberculoasă *in vitro* a substanțelor de mai sus, în comparație cu hidrazida izonicotinică.

Material și metodă. Substanțele de cercetat sînt insolubile în apă, dar foarte solubile în propilenglicol, de aceea au fost încercate în astfel de soluție. Solventul este un diol apropiat de structura glicerinei, component frecvent al mediilor de cultură. De asemenea, propilenglicolul nu împiedică dezvoltarea bacilului Koch (1). Substanțele fiind termostabile s-au dizolvat la cald, în diluții de 1000, 100 și 10 micrograme/ml. Substanțele au fost repartizate în tuburi în așa fel, încît concentrația finală, raportată la ml mediu, a fost respectiv de 40,4 și 0,4 μ g/ml.

Mediile de cultură. Pentru un control mai larg al activității *in vitro* a substanțelor cercetate, s-a lucrat concomitent pe mai multe medii. Am urmărit pentru fiecare substanță activitatea pe două medii solide și trei medii lichide, după cum urmează :

1. Mediul Löwenstein-Jensen, preparat după metoda clasică (8). Mediul foarte bun pentru creșterea bacilului Koch prezintă inconve-

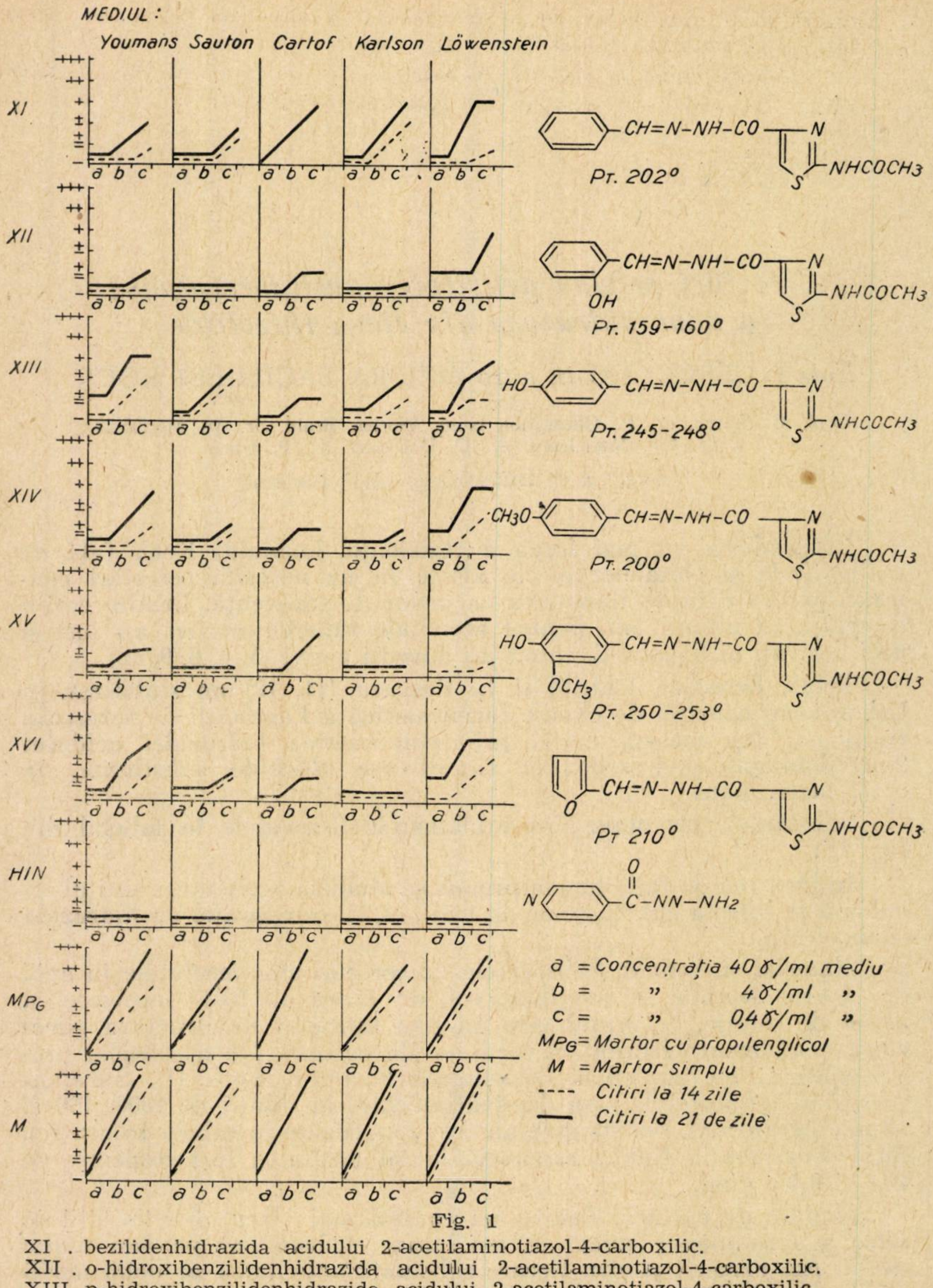


Fig. 1

XI . bezilidenhidrazida acidului 2-acetilaminotiazol-4-carboxilic.
XII . o-hidroxibenzilidenhidrazida acidului 2-acetilaminotiazol-4-carboxilic.
XIII. p-hidroxibenzilidenhidrazida acidului 2-acetilaminotiazol-4-carboxilic.
XIV. p-metoxibenzilidenhidrazida acidului 2-acetilaminotiazol-4-carboxilic.
XV. 4-hidroxi-3-metoxibenzilidenhidrazida acidului 2-acetilaminotiazol-4-carboxilic.
XVI. furfuriliden hidrazida acidului 2-acetilaminotiazol-4-carboxilic.

nientul unei omogenizări necontrolabile, din cauza marcatei sale vîscozități, a substanțelor noastre.

2. Mediul Karlson, descris de Karlson-Delande (5), în 1950, alcătuit pe bază de geloză și cu adaos de gălbenuș de ou conține:

Peptonă	10 g
Extract de bou	3 g
Glicerină	10 g
Apă	ad 100 ml

Se aduce la pH 7, după care se adaugă agar, bine umezit, în fibre (20 g), se dizolvă complet, se repartizează cîte 12 ml în flacoane sterilizate, prin autoclavare 20 de minute la 0,5 atm. La utilizare se lichefiază din nou prin încălzire ușoară, se adaugă steril 1 gălbenuș de ou pentru fiecare flacon, se repartizează cîte 5 ml în tuburi, steril. Cele 2 medii de mai sus sînt medii solide.

3. Mediul Joumans, preparat după tehnica obișnuită (8).

4. Mediul Sauton, mediu lichid sintetic.

5. Mediul descris de V. A. Soloviev (7), compus dintr-un decoct de cartof și glucoză, se prepară astfel : se curăță și se taie mărunt 1 kg de cartofi, care se fierb în trei litri de apă, timp de 2 ore. Extractul obținut se filtrează prin 3 straturi de tifon, iar filtratului i se adaugă 0,5/100 glucoză. Se corectează pH la 7, se repartizează în eprubete cîte 5 ml, apoi autoclavare 20 de minute la 0,5 atm.

Pentru însămînțare s-a folosit *Micobacterium tuberculosis var. Hominis* H 37 Rv, cultură întreținută pe cartof. Cultura a fost procurată de la Institutul de ftiziologie. Pentru a realiza condiții de cultură cantitativ egale, s-a cîntărit o cantitate din culturile de bacil, pure, care a fost apoi suspendată în sol. 9/1000 NaCl. Determinarea activității substanțelor de cercetat s-a făcut folosind suspensii apoase de bacili, conținînd 0,1 mg germeni/ml soluție.

Metoda de lucru. S-au pregătit în paralel cu tuburile conținînd substanțele de cercetat și următorii martori :

a) mediul respectiv însămînțat cu bacili Koch ;

b) mediul însămînțat la care s-a adăugat și propilenglicol ;

c) mediile cu germeni avînd un adaos de hidrazidă izonicotinică în concentrații de 40,4 și 0,4 μ g/ml.

Substanțele au fost repartizate în tuburi în așa fel, încît pentru fiecare diluție să existe două tuburi (pentru control).

Pentru mediile Joumans și Sauton, derivații s-au sterilizat prin autoclavare apoi mediile au fost repartizate steril cîte 5 ml/tub și supuse unui control, timp de 24 de ore la 37°. La mediul Soloviev, sterilizarea s-a efectuat concomitent pentru mediu și derivați.

Pentru mediul Löwenstein, repartizarea s-a făcut cîte 5 ml/tub și, după adăugarea substanței, s-a tindalizat la 84° cîte 30 de minute la 24 de ore interval (între timp s-a controlat la termostat, la 37°).

Pentru mediul Karlson s-a lichefiat geloza din baloane la 50°, s-a adăugat gălbenușul de ou steril și apoi s-a repartizat cîte 5 ml peste soluțiile derivaților sterilizate, în prealabil. După 24 de ore, la 37°, s-a controlat sterilitatea mediului.

În toate tuburile de cercetat și în cele martor, s-a adăugat apoi cîte 0,2 ml din suspensia de bacil Koch.

Citirea s-a făcut în raport cu martorul. S-a citit la 14 și 21 zile. S-au notat rezultatele cu :

— nici o creștere

$\underline{\underline{+}}$ o singură colonie pe mediul solid, o granulă pe mediul lichid.

$\underline{\pm}$ 3 pînă la 6 colonii pe mediul solid, recte granule în lichid.

\+ colonii, recte granule mai numeroase.

\+ $\underline{\pm}$ și + + două gradații de creștere foarte abundentă.

\+ + + suprafața toată acoperită de bacili pe solid sau văl, în mediul lichid.

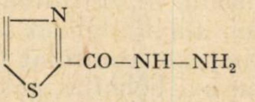
Pentru mediul Soloviev s-a citit pe lama numărului de colonii existente în frotiul făcut din pelicula superficială a depozitului de amidon, frotiul fiind colorat prin metoda Ziehl-Nielsen. Pentru apreciere s-au folosit aceleași notații ca mai sus.

Rezultate. În urma citirilor la 14 și 21 de zile s-au înregistrat rezultatele consemnate în tabelul I. Din acest tabel se poate observa că eficacitatea antibacteriană a tuturor acestor substanțe este inferioară hidrazidei izonicotinice. Dintre toți compușii cercetați *o*-hidroxibenzilidenhidrazida (XII) și 4-hidroxi-3-metoxibenzilidenhidrazida (XV) s-au dovedit a fi cei mai activi ceea ce pune problema necesității urmăririi activității lor *in vivo.* Substanța *p*-hidroxibenzilidenhidrazida (XIII) s-a arătat foarte puțin activă. Celelalte trei substanțe-benzilidenhidrazida (XI), *p*-metoxibenzilidenhidrazida (XIV) furfurilidenhidrazida (XVI) — au de asemenea o activitate slabă.

Discuții

După cum reiese din rezultatele arătate, compușii XII și XV au activitatea cea mai intensă față de ceilalți compuși studiați, fiind însă mai slabi decît hidrazida izonicotinică. Căutînd să stabilim o corelație între structura și acțiunea anti-bacil Koch *in vitro* a substanțelor, se pot observa o serie de fapte.

Substituirile în ciclul benzenic produc modificări însemnate ale activității substanței. Astfel se observă o creștere a activității, în cazul introducerii unei grupări OH în poziția orto sau în cazul unei duble substituiri printr-un oxidril, în para și un radical metoxi, în poziția meta. Pe de altă parte, substituirea cu o grupare metoxi, în poziția para, nu modifică activitatea substanței ; în schimb, substituirea cu o grupare OH în poziția para face compusul să fie aproape complet inactiv. Înlocuirea nucleului benzenic printr-unul furanic nu modifică cu nimic activitatea. Din cercetările întreprinse, de alți autori, asupra diferiților compuși tuberculostatici, cu structură hidrazidă-hidrazonă, s-a arătat că derivații de tipul



prezintă o acțiune tuberculostatică importantă (Pat. Olandez 78061 Organon-Chem. Abs., 1958, 12189). De asemenea, amintim autorii ita-

lieni (3) care, ocupîndu-se de cercetarea acțiunii unor derivați izoniconitilhidrazonici ai tiazolidonei, au găsit, ca și în cazul nostru, că derivații orto substituiți sînt mai activi decît cei para.

Substanțele urmărite de noi, necercetate încă în literatură, par a fi interesante din punctul de vedere al activității antituberculoase, mai ales compusul XII și XV. Cu toată activitatea lor diminuată în raport cu cea *in vitro* a hidrazidei izonicotinice, trebuie urmărită comportarea acestor substanțe și în cazul infecției experimentale, atît în raport cu toxicitatea lor față de cea a hidrazidei, cît și a solubilității lor în mediile organismului, urmărind găsirea de înlocuitori pentru cazurile hidrazidorezistente.

Concluzii

1. S-a cercetat activitatea antituberculoasă *in vitro* a 6 derivați ai acidului 2-acetilaminotiazol -4-carboxilic pe următoarele medii : Löwenstein, Karlson, Ioumans, Sauton, Soloviev.

2. Derivatul p-hidroxibenzilidenhidrazida s-a arătat aproape complet inactiv.

3. Derivații benzilidenhidrazida, p-metoxibenzilidenhidrazida și furfurilidenhidrazida au activitate mult scăzută în raport cu cea a hidrazidei izonicotinice.

4. Derivații ortohidroxibenziliden și p-hidroxi-3-metoxibenzilidenhidrazinici au *in vitro* o activitate evident mai apropiată de cea a hidrazidei izonicotinice.

5. Reiese că dintre derivații benzilidenhidrazinici ai acidului 2-acetiltiazol-4-carboxilic, compușii o-hidroxi și p-metoximetametoxi sînt mai activi ca tuberculostatici *in vitro.*

BIBLIOGRAFIE

1. EISMAN P. C., KONZKA E. A., MAYER R. L. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, nr. 70, p. 121—129.
2. EISMAN P. C., KONZKA E. A., MAYER R. L. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, nr. 70, p. 130—138.
3. FENECH G., MONFORTE P. — *Farmaco,* 1958, nr. 13, p. 10.
4. ILEV O. și colab. — *Helv. chim. Acta.*, 1955, nr. 38, p. 1 046.
5. KARLSON, DELANDE și colab. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1950, nr. 11, p. 97.
6. PRESCOTT, WEBB — *Antibiot. and Chemother,* 1958, p. 33—36.
7. SOLOVIEV V. A. — *Probl. Tuberk,* 1952, nr. 3.
8. STAMATIN H. — Microbiologie veterinară, vol. II.
9. SUKINA M. N. și colab. — *Probl. Tuberk.* 1954, nr. 2, p. 44.
10. SUKINA M. N. și colab. — *Dokl. Acad. Nauk S.S.S.R.*, 1952, seria 84, nr. 5, p. 981.
11. TEFAS D., BERECHET A., CHIRIȚĂ C., VOICU A. — *Ann. farm. franç.*, 1960, vol. XVIII, p. 37.
12. TEFAS D., BERECHET A., CHIRIȚĂ C., PUȘCARU E. *Farmacia (București),* 1961, nr. 8, p. 483.

Articol intrat în redacție la 18.IV.1961.

Indicele de clasificare : 547.288.3 : 547.789

REFERATE

CONTRIBUȚII ASUPRA USCĂRII PRIN PULVERIZARE A UNOR PREPARATE MEDICAMENTOASE EMULSIONATE, **A. Richter** și **K. Steiger-Trippi**, Pharm. Acta Helv., vol. 36, 1961, nr. 5, p. 322—335.

În introducerea lucrării, autorii arată că problema uscării prin pulverizare este luată în studiu în diferite industrii. Metoda se aplică pentru emulsii de tipul O/A, cu un agent de emulsionare, în care particulele de oleu sînt fin dispersate. După ce se arată modul de preparare a unei astfel de emulsii, sub formă de pulbere, cu exemple, stabilitatea lor, diferite influențe, autorii ajung la următoarele concluzii :

1. Uscarea prin pulverizare (atomizare) a unei emulsii lichide este posibilă, ca și regenerarea ei, din pulberea uscată obținută.

2. În formularea emulsiei este important ca să fie prezentă o oarecare cantitate de materie solidă, pentru ca stratul de emulgator să fie destul de stabil în stare uscată.

3. Condițiile de experiență trebuie să fie adaptate la compoziția emulsiei sau, invers, formula emulsiei trebuie să țină seamă de condițiile de experiență pentru pulverizatorul folosit.

4. Influențele exercitate de temperatura aerului uscat, de presiunea și viteza de scurgere asupra caracteristicilor emulsiilor nu sînt uniforme. Aceste efecte trebuie determinate separat pentru fiecare caracteristică.

5. În formula de emulsie aleasă, limita pentru faza lipofilă este de 20%. Emulsiile, care conțin mai mult de 30% fază lipofilă, nu mai pot fi supuse uscării prin pulverizare. Emulsiile care conțin mai mult de 20% fază lipofilă se separă în două straturi, imediat după regenerare.

6. Conservarea pulberii uscate are o influență negativă asupra calității emulsiilor regenerate. S-a demonstrat că păstrarea la temperatura camerei (22°) este mai puțin dăunătoare decît conservarea într-un răcitor (4°) sau termostat (37°).

I. Popa

MĂSURAREA CANTITATIVĂ A MENTOLULUI LIBER ÎN ESENȚA DE MENTĂ, **M. I. Blake**, J. Amer. pharm. Ass. (sci. Ed.), 1960, nr. 49, p. 175.

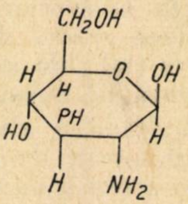
Fierbînd într-un balon, prevăzut cu un refrigerent la reflux, esența de mentă cu clorura acidului cloroacetic se poate doza conținutul în mentol liber a acestei esențe. Acidul clorhidric obținut, un subprodus al reacției, este antrenat de azot într-o soluție de nitrat de argint. Se titrează excesul de nitrat de argint cu ajutorul tiocianatului de amoniu.

Manon Stoenescu

Obținerea glucozaminei din crustacee și importanța ei în terapeutică

Prof. S. Oeriu, farm. Maria Agnes Dimitriu, ing. chim. I. Crăescu

Glucozamina (2-dezoxi-2-amino-β-D-glucoza) este o hexozamină



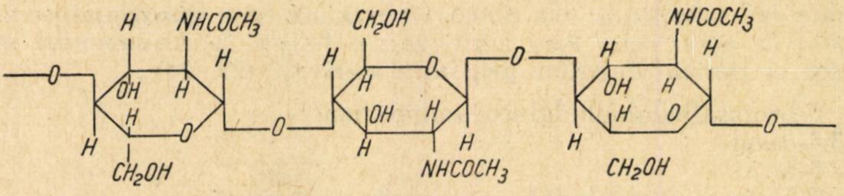
foarte răspîndită în regnul animal.

În organism intră în compoziția acidului mucoitinsulfuric, iar sub formă de N-acetil-D-glucozamină în ovonucoide, heparină etc. (1—6).

În streptobiozamină, dizaharid din structura streptomicinei, se află sub formă de N-metilglucozamină (7,8).

În cantități mari intră în structura chitinei, substanță de consistență cornoasă, care alături de carbonatul de calciu și pigmenți formează tegumentul extern al carapacelor crustaceelor și al unor insecte. Se găsește, de asemenea, în fungi, bacterii etc.

Prin hidroliza enzimatică a chitinei (polizaharid format din unități de N-acetil-D-glucozamină)



în prezența chitinazei, se obține N-acetil-glucozamină, care prin tratare cu acid clorhidric pune în libertate glucozamina.

Glucozamina datorită funcției $—NH_2$ din poziția 2 a moleculei are un caracter bazic care-i permite formare de săruri cu acizi, de

baze Schiff cu aldehide sau cetone, de derivaţi acilaţi sau alchilaţi, reacţii pe care se bazează şi întrebuinţarea industrială a glucozaminei.

Proprietăţile farmacodinamice ale glucozaminei rezultă din activitatea moleculei întregi, precum şi a funcţiilor ei aminice şi aldehidice (9).

Clorhidratul de glucozamină constituie 70% din factorul de creştere al lactobacilului bifidus, care se găseşte în mod normal în tractul intestinal al sugarilor (10). În anumite boli infecţioase, ca de exemplu în pneumonie, tuberculoză pulmonară, reumatism, se constată o creştere a cantităţii de glucozamină din organism (9).

Experimental s-a constatat că această substanţă inhibă viteza de creştere a unor tumori maligne fără însă a observa o regresiune completă (11, 12). Pe această proprietate se bazează prepararea de derivaţi ai ozaminelor, N-di-(clor-2-etil)-glucozamina (13), în vederea unirii acţiunii lor citostatice cu aceea a iperitei cu azot, produs care inhibă puternic creşterea tumorilor.

Glucozamina administrată în asociere cu alte substanţe medicamentoase, pe cale orală, reduce gradul de absorbţie a acestora, prelungindu-le timpul de acţiune (14) ; de aici şi aplicarea glucozaminei în terapeutică pentru obţinerea de substanţe retard.

Prin administrarea simultană a glucozaminei cu un antibiotic din clasa tetraciclinelor (în proporţie de 1:1), se măreşte concentraţia antibioticului din ser faţă de aceea a martorului (după 1 oră cu 76% şi după 7 ore cu 34%). Acest amestec este folosit în clinică sub denumirea de Cosy-Tetracin (15, 16).

S-a preparat, de asemenea, şi o insulină retard, cu o activitate de 20 u./mg, din insulină cristalizată şi clorhidrat de glucozamină (17).

Glucozamina în calitate de substanţă prezentă normal în ţesuturile animale are şi proprietăţi detoxifiante (18, 19).

Avînd în vedere această acţiune de detoxifiere a glucozaminei s-au preparat derivaţi de glucozamină N- sau O-substituiţi, de exemplu : izonicotinoilhidrazona,-N-acetil-glucozamina pentru tratamentul tuberculozei. Această hidrazonă, denumită „Inhasan" prezintă $DL_{50} = 150$ mg/kilocorp, în timp ce HIN are $DL_{50} = 2{,}5$ mg/kilocorp (20, 21). Alţi autori (22) obţin rezultate farmacodinamice similare cu izonicotinoilhidrazona D-glucozaminei.

Substanţe cu acţiune antimicotică rezultă prin condensarea salicilaldehidei substituite cu glucozaminoximă sau glucozaminsemicarbazonă. În acest scop s-au sintetizat şi folosit în tratamentul moniliazelor şi dermatofungiilor următorii derivaţi (23, 24) :

5-bromsalicilaldehidglucozaminoxima
3,5-diiod „
5-nitro „
5-bromsalicilaldehidglucozaminsemicarbazonă
5-nitro „

Derivaţii mercaptoacilaţi ai glucozaminei se folosesc în schizostomiază (25), iar derivaţii de 2-tiol-glicinimidazol, obţinuţi din glucozamină şi izotiocianat de alil, au proprietăţi antivirotice (26).

Glucozamina alchilată la N aminic (de exemplu: „metilglucozamina" se folosește ca solubilizant și detoxifiant al unor substanțe de contrast).

De asemenea, metilglucozamina potențează activitatea ouabainei și digitoxinei (27); toxicitatea sa este foarte scăzută: DL_{50} = 10 g/kilocorp.

Un amestec al sărurilor de sodiu și metilglucozamină a acidului N,N'-diacetil-3,5-diamino-2,4,6-triiodbenzoic se întrebuințează în urografii i.v.

S-a preparat, de asemenea, o sare de glucozamină a acidului N,N'-adipil-bis(3 amino-2,4,6-triiodbenzoic), denumită și colegrafin, biligrafin, iodipamid etc., ca substanță de contrast în colangiografii, substanță care este mai bine tolerată decît sarea sa de sodiu (28).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Prepararea clorhidratului de glucozamină

Clorhidratul de glucozamină se obține după metoda descrisă de Emil Fischer (29) cu mici modificări (30—34).

Principiul metodei constă în curățirea carapacelor de crustacee de mușchi și organe, printr-o simplă operație mecanică sau prin tratare la fierbere cu o soluție de hidroxid de sodiu pentru a hidroliza proteinele, decalcifierea carapacelor cu HCl diluat la rece și hidroliza chitinei obținută cu HCl concentrat la fierbere, urmată de purificarea clorhidratului de glucozamină.

Modul de lucru

A. *Demineralizarea carapacelor.* 1 000 g carapace de raci, uscate, sfărămate grob, se acoperă cu 4 000 ml HCl 5%, se lasă la temperatura camerei, timp de 24 de ore, și se amestecă din timp în timp pentru a înlesni degajarea CO_2 provenit din descompunerea carbonatului de calciu care intră în constituția acestora. Se controlează pH pentru ca acesta să rămînă permanent acid, iar la nevoie se adaugă acid clorhidric 5%.

După această operație carbonatul de calciu este transformat în clorură de calciu și CO_2, iar chitina brută (mai conține resturi de proteine) este centrifugată și spălată pînă la reacție neutră.

Randamentul în carapacele demineralizate este de 40%.

B. *Deproteinizarea carapacelor.* 400 g carapace demineralizate se încălzesc la reflux sub agitare, timp de 3 ore, cu 4 000 ml soluție NaOH 10%. După răcire se centrifughează și se spală pînă la reacție neutră. Se obțin 218 g chitină uscată (randament = 54,5%).

Pentru stabilirea timpului optim de deproteinizare, s-au executat mai multe șarje (variind durata tratamentului) ale căror rezultate sînt prezentate în tabelul I; randamentele în chitină după operațiile de demineralizare și deproteinizare sînt indicate în tabelul II.

Tabelul I

Randamente în chitină (după operația de deproteinizare)

Șarja nr.	Cantitatea de carapace demineralizate uscate (în g)	Durata tratamentului (în ore)	Cantitatea de chitină obținută (în g)
1	75	3	41,0
2	75	5	41,2
3	75	10	41,0
4	75	15	41,5
5	75	20	42,0

Tabelul II

Randamente în chitină (după operațiile de demineralizare și deproteinizare)

Șarja nr.	Carapace brute uscate (în g)	Chitină uscată (în g)	Randament % față de carapacele brute
1	1 500	250	16,6
2	1 350	230	17,0

Tabelul III

Concentrația acidului pentru hidroliză

Șarja nr.	Cantitatea de chitină uscată (în g)	Concentrația acidului în %	Produs obținut (în g)	Observații
1	25	35,4 (d. = 1,18)	12	—
2	25	31,5 (d. = 1,16)	12	—
3	25	29,6 (d. = 1,15)	12	Parțial solubil în apă. Hidroliză incompletă.
4	25	23,8 (d. = 1,12)	12	

Tabelul IV

Temperatura reacției de hidroliză *

Șarja nr.	Cantitatea de chitină uscată (în g)	Temperatura (în grade)	Produsul obținut (în g)	Observații
1	25	50—60	8,5	Incomplet solubil
2	25	60—70	10,5	Incomplet solubil
3	25	90—95	12,0	Perfect solubil

* Reacțiile au fost efectuate cu HCl, d. = 1,18.

După cum se constată din cercetările noastre, cantitățile de chitină obținute între 3 și 20 de ore sînt sensibil egale.

C. *Hidroliza chitinei.* Se încălzesc pe baie de apă sub agitare 5 ore, 200 g chitină deproteinizată cu 1 000 ml HCl, cu densitatea minimă de 1,165* (22,5%). Se adaugă apoi 1 000 ml apă și 15 g cărbune decolorant. Se continuă agitarea 30 de minute la 60—65°, se filtrează și se concentrează în vid pînă la un volum de circa 100 ml. În timpul concentrării precipită clorhidratul de glucozamină. Se răcește, se filtrează și se spală pe filtru cu 50 ml alcool etilic. Se obțin circa 100 g clorhidrat de glucozamină. Distilatul acid se folosește după verificarea și corectarea concentrației acidului clorhidric, la demineralizarea carapacelor.

Pentru hidroliza chitinei s-au studiat trei parametri, variind :

a) concentrația acidului ;

b) temperatura de reacție și

c) durata reacției.

Rezultatele acestor cercetări sînt prezentate în tabelele III, IV și V.

Din aceste tabele se desprind următoarele concluzii :

1. Temperatura optimă pentru hidroliză este 90—95°.

2. Concentrația minimă a acidului clorhidric necesar hidrolizei corespunde acidului clorhidric tehnic aproximativ 30%.

* Chitina hidrolizează, trecînd complet în clorhidrat de glucozamină solubil.

Tabelul V

Durata hidrolizei *

Şarja nr.	Cantitatea de chitină uscată (în g)	Concentraţia acidului	Durata hidrolizei (în ore)	Produs obţinut (în g)	Observaţii
1	25	29,6 % (d. = 1,15)	3	12,5	Incomplet solubilă în apă
2	25	29,6 % (d. = 1,15)	5	13,0	Incomplet solubilă în apă
3	25	31,5 % (d. = 1,16)	3	12	Soluţie apoasă, slab tulbure
4	25	31,5 % (d. = 1,18)	5	13	Soluţie limpede
5	25	35,4 % (d. = 1,18)	2,5	12,5	,, ,,
6	25	35,4 % (d. = 1,18)	3,5	13,0	,, ,,
7	25	35,4 % (d. = 1,18)	5	12,7	,, ,,

* Temperatura de hidroliză la toate şarjele a fost de 90 – 95°.

3. Durata hidrolizei în condiţiile de mai sus este de 4—5 ore.
4. Cantitatea de acid clorhidric folosită este de 5 ori mai mare decît cantitatea de chitină.

D. *Purificarea clorhidratului de glucozamină.* 100 g clorhidrat de glucozamină se dizolvă la cald în 160 ml apă, se filtrează, se spală pe filtru cu 40 ml apă fierbinte. Se precipită apoi cu 800 ml alcool etilic. Se obţin 70 g substanţă pură.

Soluţia hidroalcoolică se concentrează pentru recuperarea alcoolului.

Reziduul apos de la distilare se concentrează în vid pînă aproape de sec, se reia cu puţină apă, se decolorează cu 0,6 g cărbune, se filtrează şi se precipită cu alcool. Mai rezultă astfel încă 20 g clorhidrat de glucozamină pur.

Se obţin în total 90 g clorhidrat de glucozamină (randament = 90%).

Randamentul final în clorhidrat de glucozamină pur, faţă de carapacele de raci uscate luate în lucru, este de 9,8%.

Puritatea substanţei s-a determinat cromatografic şi polarimetric, rotaţia specifică iniţială fiind $\alpha_D = +100$, iar final $\alpha_D = +72,5$.

Clorhidratul de glucozamină revine la un preţ de cost de 78 de lei per kilogram, preţ cu mult inferior celui din afara ţării.

Concluzii

Se indică o metodă industrială pentru prepararea clorhidratului de glucozamină, se stabilesc condiţiile optime de lucru ale fiecărei faze şi se arată întrebuinţările medicale şi industriale ale acestui produs.

Prin lucrarea noastră, industria farmaceutică are posibilitatea de a da carapacelor de crustacee (raci, crabi etc.) o întrebuinţare superioară din punct de vedere economic, faţă de stadiul actual în care aceste deşeuri sînt parţial valorificate sub formă de făină furajeră.

Colectivul de chimioterapie al Academiei R.P.R. şi Institutul de cercetări alimentare

BIBLIOGRAFIE

1. ZBARSKI B. I. — Biologhiceskaia Himia, Medghiz, Moscova, 1954, p. 97.
2. STACEY M. şi colab. — *Soc.*, 1940, p. 184 ; 1942, p. 550 ; *Biochem. J.*, 1946, p. 40.
3. JORPES E. — *Biochem. J.*, 1935, vol. 29, p. 1 876.
4. CHARLES A. F. şi colab. — *Biochem. J.*, 1936, vol. 30, p. 1 927.
5. JORPES E. şi colab. — *Biol. Chem.*, 1940, vol. 118, p. 112.
6. CHARLES A. F. şi colab. — *Biochem. J.*, 1940, vol. 31, p. 112.
7. KÜEHL F. A. jr. şi colab. — *J.A.C.S.*, 1947, vol. 69, p. 1 234.
8. KÜEHL F. A. jr. şi colab. — *J.A.C.S.*, 1947, vol. 71, p. 1 445.
9. ROSENBERG C. şi colab. — *Am. Heart J.*, 1949, vol. 38, p. 872—80.
10. GYÖRGY P., RICHARD KUHN şi colab. — *C. A. (N. Y.)*, 1957, p. 8 388 ; U.S.P., 1957, p. 2 786.
11. QUATEL J. H. şi colab. — *Nature*, 1953, vol. 171, p. 252—254.
12. LÜHRE W. — *Unio. Intern. Caucrumacta*, 1957, vol. 13, p. 480—481.
13. VARGHA L. — *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 1959, vol. 19, nr. 2—3, p. 307—314.
14. IGLESIAS A. L. — Dissertationes abstracts, 1959, vol. 19, nr. 12, p. 3 324.
15. CARBOZZI M. — *Antibiot. Med., Clin. Therapy*, 1958, vol. 5, p. 146—151.
16. ENGLISH A. R. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, vol. 99, p. 208—210.
17. BICK L. şi colab. — *C.*, 1959, nr. 15, p. 4 906.
18. NAJAMATSON G. R. — *Antibiot. Med., Clin. Therap.*, 1959, vol. 6, nr. 9, p. 545—548.
19. NAJAMATSON G. R. — *Prod. pharm.*, 1958, vol. 13, nr. 4, p. 225.
20. NAJAMATSON G. R. — *C.*, 1959, nr. 50, p. 16 096 ; *F.P.I.*, 1958, nr. 164, p. 603.
21. KINEMIG J. şi colab. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1957, vol. 7, p. 157—158.
22. YALE H. L. şi colab. — *J.A.C.S.*, 1953, vol. 75, p. 1 933—1 942.
23. YALE H. L. şi colab. — *C.*, 1959, vol. 50, p. 16 096 ; *D.A.S.*, 1957—1959 — 1 052 387 kl, 120.
24. YALE H. L. şi colab. — *C.*, 1959, nr. 32, p. 10 342 ; *D.A.S.*, 1957—1959, 1 049 844 kl, 120.
25. CHANG şi colab. — *Scientia Sinica*, 1959, vol. 8, nr. 4.
26. CHANG şi colab. — *C.*, 1960, nr. 18, p. 5 905 ; *D.A.S.*, 1957—1960, 1 072 997 kl, 12.
27. PORRO A. şi colab. — *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, 1953, vol. 3, p. 323—330.
28. SCHERING şi colab. — *C.A. (N. Y.)*, 1957, p. 1 272 a ; *B.P.*, 1956, p. 748—786.
29. FISCHER E. — Anleitung zur Darstellung organischer Präparate, 1920.
30. KOMORI Y. şi colab. — *Biochem. (Jap.)*, 1926, vol. 6, p. 1—20.
31. ALPHEN J. VAN — *Chem. Weekblad.*, 1929, vol. 26, p. 606.
32. MATSUSHINA M. — *C-A. (N. Y.)*, 1951, 7 141 ; *Jap.*, 1948, vol. IV, nr. 175, p. 981.
33. MATSUSHINA M. — Organic Syntheses, vol. III, p. 430.
34. HOCHLAND P. L. şi colab. — Atlantic Fisheries Experimental Station Note, nr. 134 ; Progress reports of atlantic coast stations.

Articol intrat în redacţie la 29 mai 1961.

Indicele de clasificare : 615.779.95 glucozamina.

Cercetarea acțiunii antispastice și antihistaminice a unor noi hidrazide substituite active

Prof. A. Teitel, dr. Em. Manolescu, dr. V. Stroescu, prof. M. Vanghelovici, chim. Cătălina Demetrescu

Lucrare efectuată în laboratorul de farmacologie al Institutului medico-farmaceutic, București

Obiectivul acestei cercetări este cercetarea unor aspecte farmacodinamice a unor derivați hidrazidici substituiți noi, sintetizați în cadrul colaborării dintre Laboratorul de farmacologie al I.M.F. București și Laboratorul de chimie biologică al I.M.F. Timișoara (1).

Fiind sintetizați pentru prima dată, acești derivați nu au mai fost cercetați din punct de vedere farmacodinamic.

Cercetările experimentale au fost conduse în două direcții : pe de o parte, cu privire la acțiunea antispastică, *in vitro*, iar pe de altă parte, cu privire la acțiunea antihistaminică, pe cobai.

Dată fiind înrudirea structurală dintre acești derivați și benactizină (nervatil) au fost comparate efectele lor cu cele ale benactizinei. Pentru a avea un criteriu general de comparație au fost cercetați, de asemenea, și în raport cu activitatea unor substanțe cunoscute și larg utilizate în terapeutică, cum sînt papaverina sau acetilcolina.

Lucrarea de față reprezintă o primă investigație farmacodinamică de orientare, urmînd ca, ulterior, să fie cercetate și celelalte aspecte ale activității acestor derivați.

A. *Acțiunea antispastică* in vitro

Metoda de lucru. Într-o primă etapă am cercetat acțiunea antispastică *in vitro* a acestor derivați, pe duodenul de șobolan. Experiențele au fost făcute comparînd efectele derivaților cu cele ale atropinei, papaverinei și benactizinei.

Preparatul, duodenul de șobolan, a fost montat într-o baie de organ izolat, cu o capacitate de 30 ml. Soluția fiziologică a fost soluție Tyrode (F. R. VII) aerată, la 37°. Înscrierea s-a făcut cu penițe frontale, cu o amplificare de 1/10 și cu o tracțiune reală a organului de 2—4 g.

Am încercat fiecare substanță după următorul procedeu :

S-a produs o contractură prin $BaCl_2$ (concentrație în baie de 10^{-4}). După un interval de 2 minute s-a spălat preparatul. S-au repetat încercările pînă la producerea unui impuls constant.

S-a introdus în lichidul din baie substanța încercată, după care, la un interval de 2 minute, am produs contracția prin $BaCl_2$. Încercările s-au succedat la intervale de 5—6 minute, folosind concentrații de substanță din ce în ce mai mari. Din timp în timp am controlat reactivitatea organului, încercînd doar răspunsul la $CaCl_2$. De asemenea am controlat reversibilitatea efectelor antispastice după spălarea preparatului.

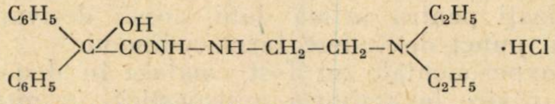
În mod similar s-a procedat și pentru a studia acțiunea față de acetilcolină, producînd contracția cu acetilcolină în concentrație de 10^{-6}.

Pentru fiecare substanță s-au făcut minimum trei determinări pe preparate diferite.

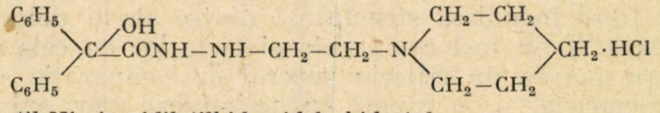
Substanțele au fost folosite sub formă de soluții molare în apă. Derivații sintetizați au fost numerotați, convențional, după cum rezultă din tabelul I. Am utilizat benactizina ca „nervatil" și acetilcolina fiole (CIF), din care au fost făcute soluții extemporaneu. Pentru soluțiile de $BaCl_2$ s-a folosit $BaCl_2$ p.a.

Tabelul I

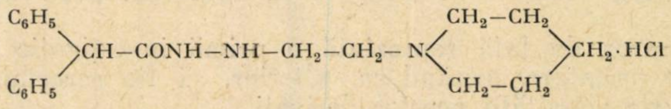
Structura derivaților

1. 

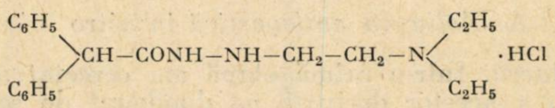
N-difeniloxiacetil-N′-dietilaminoetilhidrazidclorhidratul

2. 

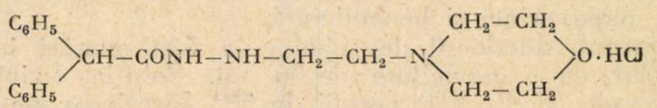
N-difeniloxiacetil-N′-piperidiletilhidrazidclorhidratul

6. 

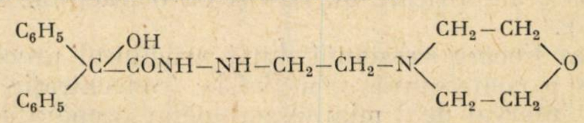
N-difenilacetil-N′-piperidiletilhidrazidclorhidratul

7. 

N-difenilacetil-N′-dietilaminoetilhidrazidclorhidratul

8. 

N-difenilacetil-N′-morfoliletilhidrazidclorhidratul

9. 

N-difeniloxiacetil-N′-morfoliletilhidrazidclorhidratul

Rezultatele obținute

Pentru aprecierea rezultatelor am considerat valoarea contracției exprimată în milimetri. Reducerea concentrației s-a exprimat în procente față de valoarea determinării inițiale-martor. Pentru fiecare substanță am făcut media valorilor, obținute în determinări diferite. Reprezentarea s-a făcut grafic, într-un sistem semilogaritmic. Pentru compararea activităților am considerat doza de substanță care reduce valoarea contracției la 1/2 (D.E. 50) din valoarea inițială.

Față de contracția prin $BaCl_2$, cel mai activ derivat s-a arătat compusul 2, la care D.E. 50 a fost de 7.10^{-6}, urmat apoi de derivații nr. 6.6 (8.10^{-6}), nr. 1 (10^{-5}), nr. 8 ($1,5.10^{-5}$), nr. 7 și 9 (8.10^{-5}). În aceste condiții experimentale s-au arătat a fi mai puțin activi ca antispastici în comparație cu benactizina ($6,5.10^{-6}$) și papaverina (6.10^{-6}). Derivatul numărul 2 are o activitate apropiată de cea a benactizinei (tabelul II, fig. 1, 2 și 3).

Față de contractura prin acetilcolină, derivatul cel mai activ s-a arătat a fi produsul nr. 1 (5.10^{-6}), urmat apoi de produșii nr. 2 și 6 ($8,5.10^{-6}$). Derivații nr. 7, 8 și 9 sînt mai slabi ca activitate (5.10^{-5}, 10^{-4}, 10^{-4}) (tabelul II, fig. 4).

Față de activitatea benactizinei și mai ales a atropinei se observă că ei sînt mai puțin activi. Astfel, benactizina este activă la concentrația 5.10^{-8}, iar atropina la concentrația $8,5.10^{-10}$ (tabelul II, fig. 4).

Concluzii. Din cele de mai sus reiese că derivații încercați se arată, în general, a fi mai puțini activi față de spasmul prin clorura de bariu, comparativ cu papaverina și benactizina, dar destul de

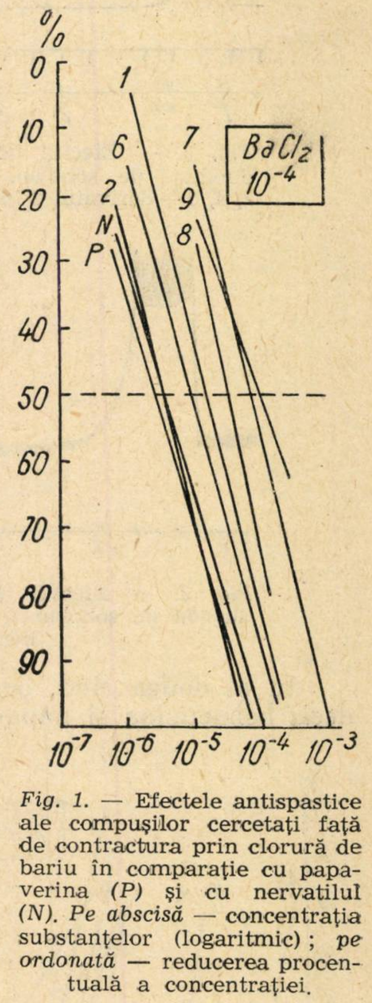


Fig. 1. — Efectele antispastice ale compușilor cercetați față de contractura prin clorură de bariu în comparație cu papaverina *(P)* și cu nervatilul *(N)*. *Pe abscisă* — concentrația substanțelor (logaritmic) ; *pe ordonată* — reducerea procentuală a concentrației.

Tabelul II

Doza care reduce contracția prin $BaCl_2$, respectiv prin acetilcolină la jumătate (D.E.50/100)

Derivatul Nr.	1	2	6	7	8	9	Nervatil	Papaverină	Atropină
$BaCl_2$ D.E.50	10^{-5}	7.10^{-6}	8.10^{-6}	8.10^{-5}	$1,5.10^{-5}$	8.10^{-5}	$6,5.10^{-6}$	6.10^{-6}	—
Acetilcolina D.E.50	5.10.6	$8,5.10^{-6}$	$8,5.10^{-6}$	5.10^{-5}	10^{-4}	10^{-4}	5.10^{-8}	—	$8,5.10^{-10}$

-propiați ca activitate de aceste substanțe. În acest sens, derivatul nr. 2 ar putea fi interesant din punct de vedere terapeutic.

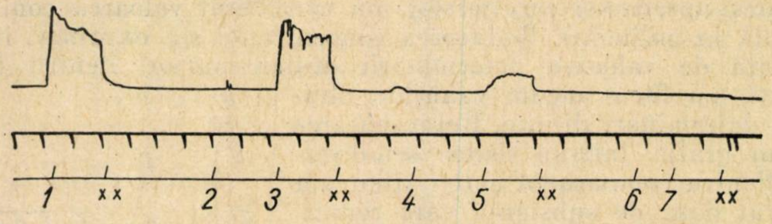


Fig. 2. — Efectul derivatului 2 asupra contracției baritice pe duoden de șobolan. *1, 3, 5* — clorură de bariu 10^{-4} M; *2, 4, 6* — derivatul 2 în concentrația respectiv de 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}M

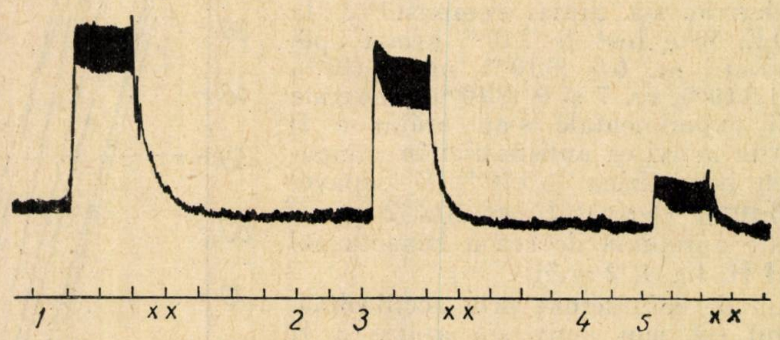
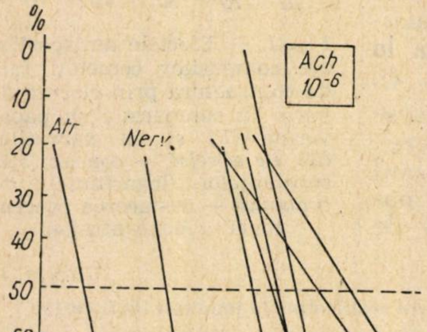


Fig. 3. — Efectul benactizinei asupra contracției baritice pe duoden de șobolan. *1, 3, 5* — clorură de bariu 10^{-4} M; *2, 4* — benactizină 10^{-6} și 10^{-5} M

În al doilea rînd, derivații se arată a fi mult mai puțin activi decît benactizina și papaverina față de contractura prin acetilcolină.



← *Fig. 4.* — Efectele antispastice ale compușilor cercetați față de contractura prin acetilcolină, în comparație cu atropina și nervatilul. *Pe abscisă* — concentrația substanțelor (logaritmic); *pe ordonată* — reducerea procentuală a contracției

B. *Acțiunea antihistaminică*

Într-o a doua etapă am cercetat acțiunea acestor derivați asupra cobailor expuși la aerosoli de H, în scopul de a vedea o eventuală acțiune de protecție.

Metodă de lucru. Cercetarea s-a făcut pe cobai cu greutatea cuprinsă între 250 și 400 g, repartizați egal ca sex. Animalele au fost

expuse la aerosoli de histamină într-o cameră special amenajată. S-a folosit pentru pulverizare o soluție de histamină clorhidrică în concentrație de 0,5/100 preparată extemporaneu. Pulverizarea s-a făcut cu ser sub presiune constantă, măsurată cu ajutorul unui manometru cu mercur. Substanțele au fost administrate în doze de 25 mg/kilocorp sub formă de soluții apoase, pe cale interperitoneală, cu 20 de minute înainte de expunerea la aerosoli. Pentru fiecare derivat s-a folosit un lot de 5 animale. În plus s-au utilizat 2 loturi martor, unul cu animale neinjectate, altul cu animale injectate cu prometazină (fenergan) 2 mg/kilocorp intraperitoneal.

Rezultate. Cobaii neinjectați, expuși la aerosoli de histamină, au prezentat fenomene de asfixie marcate, urmate de moarte (dacă nu erau scoși imediat după apariția fenomenului de asfixie din camera de aerosoli) într-un interval care a variat între 1 și 3 minute.

Animalele injectate cu prometazină 2 mg/kilocorp intraperitoneal nu au prezentat nici un fenomen de asfixie după o expunere de 10 minute și chiar mai mult.

Animalele injectate cu derivații hidrazidici substituiți nu au fost protejate, timpul necesar apariției fenomenului de asfixie fiind același ca și în cazul lotului-martor neinjectat.

Concluzii. Rezultă că derivații încercați nu prezintă efecte antihistaminice, în aceste condiții experimentale, chiar la dozele relativ mari.

Concluzii generale

Din punctul de vedere al acțiunii antispastice *in vitro,* cei 6 derivați hidrazidici substituiți încercați au dovedit a avea o activitate mică față de contractura prin acetilcolină în comparație cu atropina, papaverina și nervatilul. Efectele față de contractura prin $BaCl_2$, mai ales în cazul derivatului nr. 2 sînt apropiate de cele ale papaverinei și ale nervatilului.

O cercetare mai amănunțită din punct de vedere farmacodinamic se impune în scopul de a vedea și alte acțiuni ale acestor derivați. Mai ales efectele toxice vor putea da indicații asupra eventualei lor utilizări terapeutice ca antispastice. Este de asemenea necesară cercetarea activității antispastice comparativ, *in vitro,* ca și cercetarea efectelor asupra sistemului nervos central și a sistemului nervos vegetativ. În ce privește acțiunea antihistaminică, derivații nu prezintă interes.

B I B L I O G R A F I E

1. VANGHELOVICI M., CĂTĂLINA DEMETRESCU — *Stud. cercet. științ. chim. Acad. R.P.R.*, 1960, nr. 1—2, p. 157.

Articol intrat în redacție la 15.VII.1961.

Indicele de clasificare : 615—092 : 547.298.6

РЕЗЮМЕ

А. Тейтел, Э. Манолеску, Б. Строеску, М. Вангелович, Кэтэлина Деметреску
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИСПАСТИЧЕСКОГО И АНТИГИАСТАМИНОВОГО ДЕЙСТВИЯ РЯДА АКТИВНЫХ ЗАМЕЩЕНЫХ ГИДРАЗИДОВ.

Проведено исследование антиспастического эффекта на изолированном органе (двенадцатиперстная кишка крысы) и антигистаминового эффекта на морских свинках (гистаминовые аэрозоли) 6 гидразидовых производных дифенилуксусной и дифенил-оксиуксусной кислот:

Производное № 1 — N-дифенилоксиацетил-N′-диэтиламиноэтилгидразид (хлоргидрат).

Производное № 2 — N-дифенилоксиацетил-N′-пиперидилэтилгидразид (хлоргидрат).

Производное № 6 — N-дифенилацетил-N′-пиперидилэтилгидразид (хлоргидрат).

Производное № 7 — N-дифенилацетил-N′-диэтиламиноэтилгидразид (хлоргидрат).

Производное № 8 —N-дифенилацетил-N′-морфолилэтилгидразид (хлоргидрат).

Производное № 9 — N-дифенилоксиацетил-N′-морфолилэтилгидразид (хлоргидрат).

По отношению к сокращению вызванному хлористым барием, наиболее активным оказалось производное №2, снижающее спазм наполовину, при концентрации 7.10^{-6}, обладая активностью аналогичной с действием бенактизина и папаверина. Остальные соединения менее активны в этом отношении.

Что касается ацетилхолинового сокращения, все вышеприведенные соединения обладают меньшей активностью но сравнению с бенактизином и атропином.

Ни одно из этих производных не защищает морских свинок против действия гистаминовых аерозолей, не обладая антигистаминовым действием.

По-видимому, производное №2 может представить интерес с терапевтической точки зрения.

RÉSUMÉ

A. Teitel, Em. Manolesco, V. Stroesco, M. Vanghelovici, Cătălin Demetresco —
L'ÉTUDE DE L'ACTION ANTISPASTIQUE ET ANTIHISTAMINIQUE DE CERTAINES HYDRAZIDES SUBSTITUÉES ACTIVES

On a étudié l'action antispastique sur l'organe isolé (duodénum de rat) et l'action antihistaminique sur le cobaye (aérosols d'histamine) de 6 dérivés hydrazidiques des acides diphénylacétique et diphényloxyacétique :

Dérivé No. 1 — N-diphényloxyacetyl-N′-diéthylaminoethylhydraside (chlorhydrate)
Dérivé No. 2 — N-diphénylovyacétyl-N′-piperidyléthylhydraside (chlorhydrate)
Dérivé No. 6 — N-diphénylacétyl-N′-pipéridyléthylhydraside (chlorhydrate)
Dérivé No. 7 — N-diphénylacétyl-N′-diéthylaminoéthylhydraside (chlorhydrate)
Dérivé No. 8 — N-diphénylacétyl-N′-morpholyléthylhydraside (chlorhydrate)
Dérivé No. 9 — N-diphényloxyacétyl-N′-morpholyléthylhydraside (chlorhydrate)

Le plus actif contre la contracture provoquée par le chlorure de baryum s'est avéré le dérivé No. 2, pui à la concentration 7.10^{-6} ; il réduit le spasme à moitié, ayant une activité rapprochée de celle de la bénactisine et de la papavérine. Les autres composés sont moins actifs dans cette direction.

Contre la contracture acétylcholinique, tous les composés présentés sont moins actifs que la bénactisine et l'atropine.

Aucun des dérivés ne protège les cobayes contre l'effet des aérosols d'histamine, car ils ne possèdent pas d'action antihistaminique.

Le dérivé No. 2 pourrait présenter de l'intérêt du point de vue thérapeutique.

SUMMARY

A. Teitel, Em. Manolescu, V. Stroescu, M. Vanghelovici, Cătălina Demetrescu — INVESTIGATIONS ON THE ANTISPASTIC AND ANTIHISTAMINIC ACTION OF SOME ACTIVELY SUBSTITUTED HYDRAZIDES

Investigations were carried out on the antispastic action in isolated organs (rat doudenum) and the antihistaminic action in guinea-pigs (histamine aerosols) of 6 hidrazide derivates of diphenylacetic and diphenyloxyacetic acids :

Derivative No. 1 — N-diphenyloxyacetyl-N′-diethylaminoethylhydrazide (chlorhydrate)

Derivative No. 2 — N-diphenyloxyacetyl-N′-piperidilethylhydrazide (chlorhydrate)

Derivative No. 6 — N-diphenylacetyl-N′piperidilethylhydrazide (chlorhydrate)

Derivative No. 7 — N-diphenylacetyl-N′-diethylaminoethylhydrazide (chlorhydrate)

Derivative No. 8 — N-diphenylacetyl-N′-morpholilethylhydrazide (chlorhydrate)

Derivative No. 9 — N-diphenyloxyacetyl-N′-morpholilethylhydrazide (chlorhydrate)

In terms of barium chloride induced contracture, derivative No. 2 is the most active in that in 7.10^{-6} it reduces the spasm by half, presenting an activity close to that of benactisine and papaverine. The other compounds are less active in this sense.

In terms of acetylcholine-induced contracture, all the compounds are less active than benactisine and atropine.

None of the derivatives protect the guinea-pigs against the effect of histamine aerosols, since they have no antihistamine action.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Teitel, Em. Manolescu, V. Stroescu, M. Vanghelovici, Cătălina Demetrescu — DIE UNTERSUCHUNG DER KRAMPFLÖSENDEN UND DER ANTIHISTAMINWIRKUNG GEWISSER AKTIVER SUBSTITUIERTER HYDRAZIDE

Verff. untersuchten die krampflösende Wirkung am isolierten Organ (Rattenduodenum) und die Antihistaminwirkung am Meerschweinchen (Histaminaerosol) von 6 Hydrazidderivaten von Acid. diphenylaceticum und diphenyloxyaceticum u. zw.

Derivat Nr. 1 — N-diphenyloxyacetyl-N′-diaethylamino-aethylhydrazidum chlorhydr.

Derivat Nr. 2 — N-diphenyloxyacetyl-N′-piperidilaethyl-hydrazidum chlorhydr.

Derivat Nr. 6 — N-diphenylacetyl-N′-piperidilaethyl-hydrazidum clorhydr.

Derivat Nr. 7 — N-diphenylacetyl-N′-diaethylaminoaethyl-hydrazidum chorhydr.

Derivat Nr. 8 — N-diphenylacetyl-N′-morpholilaethyl-hydrazidum clorhydr.

Derivat Nr. 9 — N-diphenyloxyacetyl-N′-morpholilaethyl-hydrazidum chlorhydr.

Der durch Bariumchlorid hervorgerufenen Kontraktur gegenüber erwies sich Derivat Nr. 2 als das aktivste, das in einer Konzentration von 7.10^{-6} den Krampf auf die Hälfte reduziert. Seine Aktivität gleicht der von Benaktizin und Papaverin. Die anderen Verbindungen sind in dieser Beziehung weniger aktiv.

Der Acetylcholinkontraktur gegenüber sind alle aufgezählten Verbindungen weniger aktiv als Benaktizin und Atropin.

Kein einziges der Derivate schützt die Meerschweinchen vor der Wirkung der Histaminaerosole, da sie keine Antihistaminwirkung besitzen.

Derivat Nr. 2 könnte vom therapeutischen Gesichtspunkt von Interesse sein.

REFERATE

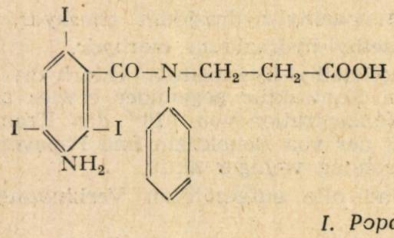
O NOUĂ SUBSTANȚĂ DE CONTRAST PENTRU COLECISTOGRAFIE, ADMINISTRATĂ PE CALE ORALĂ, **Irmgard Lindner, H. Storman XXX W. Obendorf** și **R. Kilches**, Ărz. Forsch, 1961, XI, 4, p. 384—390.

Acidul N-(3-amino-2, 4, 6-triiodobenzoil)-N-fenil-b-aminopropionic (ST 5 066/S) este o substanță cristalină, incoloră sau slabă-gălbuie, solubilă în acetonă, dioxan, dimetilformamidă și eter monoetilglicolic, greu solubilă în etanol la rece, eter etilic, benzen și benzină. În apă se dizolvă numai în cantități infime, ca și în acizi diluați. Sarea de sodiu este solubilă și soluția are un gust pronunțat amărui.

Produsul se administrează oral, prezentînd o bună absorbție, fiind bine tolerat de organism, dozele de 20—50 mg/kilocorp dînd rezultate excelente în colecistografia de contrast. Cînd se ajunge la o concentrație în iod de 400 mg% în sînge, există posibilitatea identificării concrețiunilor.

Cercetările cromatografice pe hîrtie au arătat că cea mai mare parte din substanță este descompusă într-un compus iodat (Rf = 0,67), necunoscut pînă în prezent, intermediar în metabolism și care este privit ca responsabil pentru proprietatea de contrast.

Majoritatea substanței este excretată prin fecale ; eliminarea renală este neglijabilă.



I. Popa

APLICAREA DE NOI METODE ÎN PRACTICA CURENTĂ A STERILITĂȚII MEDICAMENTELOR INJECTABILE, **M. Gay**, Pharm. Acta, Helv, (1960), nr. 11, p. 555

S-au făcut probe de sterilitate pe un total de 9 000 de fiole apă distilată infectată artificial la un grad slab de spori de *B. subtilis*, comparativ cu metodele de centrifugare, filtrare pe membrane și însămînțare directă. După rezultate este preferat metoda de filtrare, mai favorabilă dezvoltării microbiene, mai aptă pentru a evita contaminările accidentale și susceptibilă la perfecționare. Metoda de centrifugare poate fi întrebuințată în cazul cînd soluția injectabilă este improprie filtrării.

Aparatura specială întrebuințată reprezintă un prototip adaptabil la practica curentă a probei de sterilitate după modurile discutate în chip detaliat.

Manon Stoenescu

CAPSULE GELATINOASE RECTALE, O NOUĂ FORMĂ MEDICAMENTOASĂ PENTRU APLICAREA RECTALĂ, **J. W. Wellauer, M. Del Buono, A. M. Ory, K. Steiger-Trippi**, Pharm. Acta Helv., 1960, nr. 12, p. 619

S-au supus probei de dezagregare *in vitro* și *in vivo* capsule gelatinoase rectale, o nouă formă medicamentoasă pentru aplicații rectale. S-au întrebuințat, pentru comparație, supozitoare cu bază de polietilenglicol și de *adeps neutralis*, care conțineau aceeași cantitate de substanță activă.

Capsulele gelatinoase rectale prezintă marele avantaj de a libera medicamentele mai repede decît supozitoarele normale și de a fi stabile chiar la climele tropicale, dacă sînt conservate ferite de umezeală.

Manon Stoenescu

Perfuzie cu bicarbonat de sodiu

Farm. Gh. Dăianu, farm. Eva Bzduch

Intoxicaţiile cu alcool metilic sînt tratate între altele prin alcalinizare masivă, cu injecţii intravenoase lente de bicarbonat sau lactat de sodiu, circa 15 g substanţă dizolvată în 1 000 ml ser glucozat 5% sau ser Ringer glucozat.

Acidul salicilic şi derivaţii lui, în caz de administrare în doze mai mari, duc la dispnee şi respiraţie profundă de tip acidozic, ca şi în coma diabetică, putînd ajunge la excitoză gravă şi, în sfîrşit, la hipertermie cu colaps şi comă, la sfîrşit apărînd uneori hemoragii, deoarece acidul salicilic tulbură formarea protrombinei în ficat.

Tratamentul constă între altele în administrare de alcaline *per os* sau intravenos, însă sub controlul riguros al rezervei alcaline.

În Formularul terapeutic (pag. 2 004), Chiosa şi colaboratorii recomandă perfuzie intravenoasă 5% de bicarbonat de sodiu sau mai bine de lactat de sodiu, care se vor administra numai pînă la încetarea fenomenelor de respiraţie acidozică.

De asemenea, alcalinizarea prin perfuzii cu bicarbonat sau lactat de sodiu este indicată şi în tratamentul comei diabetice.

Din cele arătate pînă în prezent, rezultă că atît bicarbonatul, cît şi lactatul de sodiu se folosesc în tratamentul echilibrului acido-bazic, în coma acidozică sau în coma diabetică, pentru alcalinizarea organismului.

Lactatul de sodiu în organism se transformă tot în bicarbonat de sodiu. Întrucît efectul alcalinizant al lactatului de sodiu se face resimţit numai după 1—2 ore, în cazurile de urgenţă, sau cînd organismul nu e în stare să transforme lactatul în bicarbonat de sodiu, se foloseşte direct acesta din urmă.

În revista maghiară „Farmacistul" nr. 11/1960, dr. Tamaska Lorincz dă o metodă de preparare a soluţiei M/6 de lactat de sodiu, care conţine 1,87% lactat de sodiu şi pe care o prepară prin diluare cu apă distilată sterilă sau ser izotonic. Soluţia molară de lactat de sodiu este preparată la rîndul ei prin neutralizarea acidului lactic cu hidroxid de sodiu.

Soluţia de lactat de sodiu poate fi sterilizată fără descompunere, însă prezintă dezavantajul unui timp de preparare mai îndelungat şi al unei acţiuni mai lente.

În general, în practica spitalicească la prepararea perfuziilor alcalinizante, se utilizează bicarbonatul de sodiu, care trebuie să fie

purissime, proaspăt preparat și păstrat la loc uscat, pentru a evita pierderea bioxidului de carbon și transformarea lui în sescvicarbonat de sodiu.

Bicarbonatul de sodiu este una din componentele principalului sistem-tampon din sînge, raportul concentrației bicarbonatului de sodiu la acidul carbonic liber fiind de 20 litri. Acest sistem-tampon determină pH sîngelui, celelalte sisteme-tampon sau funcții fiziologice își însumează acțiunea, pentru a menține acest raport constant.

Modificarea concentrației celor două componente în afară de limitele tamponabile duce la variații de pH sanguin, adică la acidoză sau alcaloză.

În cazuri de acidoză se administrează seruri cu bicarbonat de sodiu care, compensînd acidoza, restabilesc raportul de 20/litru și refac rezerva alcalină a organismului.

De asemenea, în cazuri de inhibiție a respirației celulare, ca urmare a intoxicațiilor grave cu cloroform, alcool, morfină, arsen etc., soluțiile hipertonice de bicarbonat de sodiu, creează în organism un curent lichid dinspre țesuturi către sînge, care determină o spălare a țesuturilor și o diureză crescută.

Serul bicarbonat de sodiu se prescrie în concentrație de 1,25% izotonică, sau 2—3—5%, mai rar 8—9% hipertonic, administrîndu-se intravenos în perfuzii sau injectare lentă.

Bicarbonatul de sodiu însă hidrolizează, în soluție apoasă, ridicarea temperaturii, favorizînd fenomenul de hidroliză și scăzînd solubilitatea bioxidului de carbon care se degajă.

Acest efect de degajare a bioxidului de carbon se obține chiar prin simpla agitare a soluțiilor de bicarbonat de sodiu, cînd pH soluției crește pînă la 9 sau chiar mai mult.

pH soluției de bicarbonat de sodiu nu este însă influențat de concentrația soluției, trebuind să fie în limitele de 8,2—8,4.

Prin încălzirea soluțiilor de bicarbonat de sodiu, în scopul ușurării solubilizării sau sterilizării, această hidroliză crește, ca și tendința de formare și degajare a bioxidului de carbon, cu formare de carbonat de sodiu, substanță toxică prin faptul că precipită ioni de calciu sub formă de carbonat de calciu insolubil, putînd da naștere la embolii.

Tehnica de preparare a soluțiilor injectabile de bicarbonat de sodiu are ca scop tocmai eliminarea formării carbonatului de sodiu, fie împiedicînd degajarea bioxidului de carbon, fie transformînd carbonatul de sodiu format în timpul sterilizării în carbonat acid de sodiu, prin recombinare cu bioxidul de carbon.

Să expunem pe scurt cîteva din metodele de preparare a perfuziilor cu bicarbonat de sodiu, adaptabile condițiilor de lucru și de urgență din spitale.

În general sînt două clase de metode de preparare :

1. Metoda preparării aseptice la rece.
2. Metoda preparării prin sterilizare la cald.

Din metodele de preparare prin sterilizare la cald amintim următoarele :

Cea preconizată de Codexul francez, care indică barbotarea unui curent de bioxid de carbon în prezența fenolftaleinei într-o

soluție de bicarbonat de sodiu și apoi tindalizarea la 70°. Metoda nu-i aplicabilă practic, întrucît serul bicarbonatat e un medicament de urgență, iar tindalizarea cere un timp îndelungat.

Chambon propune aducerea soluției în flacoane ermetic închise, în care menține un spațiu gol de 1/5 din flacon, sterilizarea făcîndu-se la 100°, timp de 20 de minute și agitînd flaconul după răcire, pentru a recombina carbonatul de sodiu, format cu bioxidul de carbon aflat în flacon. Metoda duce la soluții bine sterile însă cu pH crescut și procent mare de flacoane sparte.

Szanto-Constantinescu și Crețu recomandă prepararea și filtrarea soluției la rece, evitînd agitarea, pentru a împiedica degajarea bioxidului de carbon. Ambalarea se face în flacoane tip sînge cu dop de cauciuc, sterilizarea făcîndu-se la 100°, timp de 60 de minute, controlînd etanșeitatea închiderii. Prin agitare după răcire, bioxidul de carbon se recombină cu carbonatul de sodiu, regenerînd bicarbonatul de sodiu. Metoda e bună, însă nu permite conservarea mai îndelungată a soluției, din cauză că formează precipitat de carbonat de calciu, cu calciu cedat de sticla de ambalaj și cere circa 80 de minute pentru preparare.

În cazul pierderii bioxidului de carbon la sterilizare prin eventuale defecte de închidere a flaconului, soluția conține carbonat de sodiu toxic pentru organism.

Prof. Constantin Popescu recomandă înfiolarea în sticlă și sterilizarea la 120°, însă industria nu ne pune la dispoziție asemenea fiole, nedispunînd de sticlă lipsită de calciu, motiv pentru care s-a retras din circulație și produsul „Izotonal".

Dr. Tomaska Lorincz în revista „Farmacistul" recomandă prepararea soluției în atmosferă de bioxid de carbon, prin barbotarea acestuia pînă la pH 7,5, apoi înfiolarea în atmosferă de bioxid de carbon și trecînd după acestea la sterilizare.

Farm. Moldovanu în revista „Farmacia", nr. 5/1958, recomandă următoarea metodă : solubilizarea bicarbonatului să se facă la cald în flacoane închise ermetic ; filtrarea să se facă însă după răcire la 1—2°, cînd bioxidul de carbon se recombină cu carbonatul de sodiu.

Ambalarea să se facă în flacoane de sticlă cu dop rodat sau flacoane tip sînge, umplute numai 4/5, iar sterilizarea să se facă la 100°, timp de 30 de minute.

Metodele de preparare prin sterilizare la cald la 100—120°, dau soluții perfect sterile însă încete și pot da în cazul închiderii neetanșe, soluții conținînd carbonat de sodiu, substanță extrem de toxică în perfuzii, întrucît hemolizează globulele roșii. Ele nu sînt metode aplicabile în cazuri de extremă urgență.

Metode de preparare aseptice la rece

Mihailovici preconizează prepararea sterilă *extempore* a bicarbonatului de sodiu prin precipitarea lui cu bioxid de carbon dintr-o soluție sterilă de carbonat de sodiu și apoi dizolvarea lui în apă distilată sterilă. Metoda este nepractică, necesitînd timp și numeroase manipulări aseptice.

O altă metodă de preparare este aceea de filtrare prin filtre Zeitz sub presiune de bioxid de carbon, însă metoda cere aparatură ce nu se găsește de obicei în farmacie. Prin această metodă se obțin soluții cu pH 7,98—8,65.

Bennett, în 1951, a tratat 323 de cazuri de intoxicație acută cu alcool metilic și acidoză consecutivă prin alcalinizare. El a subliniat faptul că, uneori, în cazuri grave sînt necesare 150—200 g de bicarbonat de sodiu. Pentru a putea administra cantități atît de mari, el a folosit soluția preparată prin dizolvarea a 50 g bicarbonat de sodiu proaspăt în 1 000 ml ser glucozat 5%. Autorul arată că sterilizarea nu este necesară, întrucît, folosind în total 1 200 litri din această soluție, nu a avut decît un singur caz de reacție la pirogeni și aceasta minoră.

Stinebaugh, care citează rezultatele lui Bennett în „Arhivele internaționale de medicină", din aprilie 1960, adaugă că el, însuși, a folosit această soluție fără nici un incident sau accident.

În cursul unei nopți, cerîndu-ni-se să preparăm de urgență o soluție de bicarbonat de sodiu 3%, în cazul unei acidoze cu comă, determinată de un tratament cu salicilat de sodiu, acidoza refractară la alte tratamente, pe baza articolului publicat în „Arhivele internaționale de medicină" am procedat astfel:

Am scos dopul unui flacon steril tip sînge, conținînd soluții de glucoză 5%, 500 ml, și am introdus 15 g de bicarbonat de sodiu chimic pur. Am reastupat imediat flaconul, am agitat slab pînă la dizolvare și perfuzia s-a făcut imediat. Prin utilizarea bicarbonatului de sodiu chimic pur, am evitat filtrarea care ar fi infectat bacteriologic soluția și prin agitarea slabă am evitat degajarea bioxidului de carbon.

În concluzie am procedat ca și la prepararea perfuziei aseptice de PAS.

Bolnava a suportat bine perfuzia și și-a revenit din coma acidozică, fiind astfel salvată. De atunci am mai utilizat această metodă și în alte cazuri fără a avea inconveniente.

Întrucît în injecții intravenoase contează mai mult lipsa de pirogeni, decît sterilitatea absolută a soluției, avînd în vedere că soluția de glucoză era sterilă și apirogenă și că administrarea soluției s-a făcut imediat, s-a eliminat posibilitatea unui frison, datorită infecției pirogene.

În concluzie, credem că, în condițiile de urgență din spitale, atunci cînd nu avem soluții gata preparate anterior, metoda preconizată în arhivele internaționale de medicină și aplicată și în spitalul nostru este singura aplicabilă fără riscul formării carbonatului de sodiu.

Articol intrat în redacție 29 Septembrie 1961

Istoria cuvîntului „Farmacie"

Dr. C. Săndulescu

Prezentăm aspectele istorice ale cuvîntului *farmacie,* pentru motivul că cercetarea acestei probleme ne oferă date importante asupra noțiunii însăși de farmacie și asupra disciplinelor respective.

La baza cuvîntului *farmacie* stă cuvîntul vechi grecesc *pharmakon.* După dicționarul *Liddell-Scott, pharmakon* indică : *„orice substanță prin care se alterează natura unui corp, orice drogă utilă sau vătămătoare".*

După dicționarul etimologic *Boisacq* sensurile cuvîntului sînt următoarele : *„charme, philtre pagique, drogue, remede, poison".* Observăm că accepția cuvîntului *pharmakon* este încă de la început dublă : *medicament* și *otravă.* Aceste două sensuri se găsesc redate sugestiv în lexiconul așa-numit în 11 limbi al lui *Calepinus : „Quem id apud nos venenum appellamus, Graeci pharmakon dicunt, quod apud illos quoque tam medicamente, quam quae nocent hoc nomine continentur.* Ceea ce noi numim otravă, grecii îi spuneau pharmakon, cuvînt care cuprinde la ei, atît leacurile, cît și cele ce vatămă".

Această dublă accepție s-a păstrat pînă astăzi în limbile italiană, spaniolă și portugheză, unde *farmaco* înseamnă, în virtutea unei înrudiri semantice, atît medicament, cît și otravă. În celelalte limbi romanice, cuvîntul trecut prin limba latină, fie că nu s-a menținut, fie că a avut, ca în limba romînă, o evoluție particulară.

O scurtă considerație asupra etimologiei cuvîntului *pharmakon* este deosebit de interesantă. Există, pe scurt, două teorii. După Havers (citat în *Boisacq) pharmakon* provine din rădăcina indoeuropeană *bher,* care înseamnă : *a lovi, a vrăji.* De la această bază, printr-un cuvînt neatestat *pharma* s-ar fi ajuns la cuvintele *pharmakon* în limba greacă, *buriu* și *burian* în lituană, *buru* în letonă, unde posedă același înțeles : *a vrăji.* Legătura dintre magia terapeutică primitivă și ideea de medicație, medicament, este evidentă în această etimologie. De altfel dicționarul fundamental *Walde-Pokorny* redă aceeași accepție a rădăcinii *bher : „a face tot felul de divinați sau interpretări de semne ; Allerhand Wahrsagerei oder Zeichendeuterei treiben".*

A doua ipoteză etimologică, cea a lui *Kretschemer,* este la fel de sugestivă. Cuvîntul grecesc *pharmakon* ar proveni de la verbul grecesc *phero,* a purta (latin : *fero,* sanscrit : *bharani).* De la acest verb, s-ar fi ajuns la substantivul *pharma,* care ar fi dat pe *phar-*

makon. Pharmakon ar indica inițial *„ceea ce poartă pămîntul"*, orice rod sau plantă. Nu este locul să dezvoltăm mai mult această importantă ipoteză, dar vom aminti, după *Kretschemer*, că în limba albaneză, există cuvîntul *bar*, de la aceeași bază indo-europeană, care are tocmai înțelesul de *iarbă, plantă medicinală*. Explicația înțelesului cuvîntului *pharmakon* în legătură cu ideea de produs natural al pămîntului și de plantă medicinală este cu totul logică. Natura a constituit întotdeauna un vast arsenal de remedii, vegetale sau minerale, la care vraciul primitiv, ca și medicul de astăzi a apelat în mod obligat. *Paracelssus* spunea cu dreptate că „întreaga natură este o farmacie", *„die ganze Welt ist eine Apotheke"*.

Trecem la expunerea cîtorva informații de ordin literar, care interesează istoria farmaciei. Deja la *Homer*, cuvîntul *pharmakon* prezintă accepția dublă menționată mai înainte de *medicament* și *otravă*. În *Iliada* cuvîntul se găsește de cinci ori, în *Odiseea* de opt ori. Dăm trei exemple :

În Iliada, IV, 191—192 citim : *„Medicul să pipăie rana și să pună deasupra leacuri (pharmaka) pentru a potoli durerile crunte"*.

În *Iliada*, XI, 829, Euripilos îi spune lui Patrocle, care îi pansa rana : *„Taie și scoate săgeata din coapsă, spală sîngele cel negru cu apă căldicică și pune deasupra leacuri (pharmaka) potolitoare"*.

În ambele cazuri este vorba de uzul extern al drogei, probabil vegetale. Iată și o modalitate de utilizare internă a unei droge toxice sau magice. Este vorba de vestitul pasaj din *Odiseea*, X, 325—327 în care vrăjitoarea Circe, după ce transformase în porci pe însoțitorii lui Ulise, se miră că buruiana utilizată nu produce nici un efect asupra lui Ulise, care își păstrează înfățișarea umană.

„Ce fel de om ești tu ? Care cetate ți-a dat naștere ? Uimirea mă cuprinde că bînd buruiana, nu te transformi, căci nici un alt bărbat nu a rezistat acestei buruiene" (în grecește *pharmakon*). Pasă-mi-te, șiretul Ulise băuse înainte un antidot, preparat din mult discutata plantă homerică *moly* și căpătase astfel proprietăți imune.

Dublul sens de *otravă* și *medicament* se regăsește, după Homer, la autorii tragici greci, la *Herodot, Platon* și alții, de-a lungul întregii perioade vechi grecești. Ne interesează desigur în primul rînd textele medicale. La *Hippocrate*, cuvîntul *pharmakon* se găsește chiar în textul *Jurămîntului*, unde medicul se obligă între altele : „Nu voi da nimănui vreun leac *(pharmakon)* pricinuitor de moarte". Menționez că uneori *(Aforisme despre aer, ape și locuri)* cuvîntul are înțelesul de *purgativ*, iar în „Despre folosirea lichidelor", înțelesul de *apă minerală*. Este interesant, de asemenea, că autorul hipocratic al scrierii *despre hrană*, consideră alimentele, după caz, ca leacuri utile, sau vătămătoare. În sfîrșit, autorul scrierii *Despre artă*, desigur un sofist, deosebește medicamentele sau „pharmaka" „ce cresc în mod natural" și pe care le numește *terapeutice* și medicamentele „pregătite" de om, cărora le dă calificarea de *farmaceutice*, ceea ce constituie un fapt istoric interesant.

Dioscuride utilizează firește frecvent cuvîntul *pharmakon*, spre a indica mai ales drogurile vegetale. Nu este necesar să dăm exemple, dar vom cita pasajul din prefața *Materiei medicale*, unde el arată că se va ocupa de : „pregătirea (skevasia), însușirile (dynameis) și

verificarea practică (dokimasia) drogurilor". Aici se exprimă distincția modernă între farmacopee, farmacodinamie și controlul practic al medicamentelor.

Pentru a încheia discuția aspectelor cuvîntului *pharmakon* la vechii greci, amintim existența accepției abstracte, psihoterapeutice. La Teocrit aflăm expresia *pharmakon tou erotos*, leacul dragostei, la Platon, *leacul fricii* etc. În sfîrșit, pe lîngă substantivul neutru *pharmakon*, limba greacă mai posedă și un masculin *pharmakos*, plural *pharmakoi*. *Pharmakoi* erau cei sacrificați pentru a purifica cetatea de molime. La început doi bărbați și o femeie, mai tîrziu un animal erau sacrificați spre a scăpa colectivitatea de nenorocire.

★

Din limba greacă, cuvîntul a trecut ca multe altele în limba latină, atît sub forma gramaticală neutră, *pharmacum*, cît și cea masculină *pharmacus*. Împrumutul s-a făcut încă de timpuriu. Marele filolog *Meillet* arată că începînd din secolul al șaptelea, adică din perioada colonizării grecești, latinii au reacționat slab față de împrumuturile lexicale din limba greacă. În ce privește cuvîntul *pharmacum* el a avut în limba latină aceeași dublă accepție de medicament și otravă. Din limba latină, cuvîntul a trecut în limbile italiană, spaniolă, portugheză și romînă. Silaba finală *um* a căzut, ca în atîtea alte cazuri (apocopă), prin debilitarea silabei finale, rezultînd astfel cuvîntul *farmaco*, în limba romînă *farmec*. Observăm că limba franceză nu a adoptat acest cuvînt, ci pe *remedium-remede* și *medicament*. În vechea limbă franceză a existat însă un cuvînt *mécine*, derivat de la *medicină*, care însemna leac, precum și un verb *meciner*, a trata, cuvinte care au dispărut în secolul al 16-lea *(Bloch-Wartburg)*.

Ce s-a întîmplat cu cuvîntul latinesc *pharmacum* în limba romînă ? Cuvîntul rezultat, *farmec*, nu mai posedă astăzi un înțeles terapeutic-medical, dar a fost un timp cînd el își păstra încă accepția de medicament. Astfel la Dosoftei găsim cu acest înțeles cuvîntul *fărmăcăciune* (Viețile Sfinților, 96), adjectivele : *fărmăcesc : „meșteșugul fărmăcesc"* (V. S. 50) : *fărmăcăcesc : „cu fărmăcăcească meșterie fac tămăduințele"* (V. S. 34) și *fărmăcitoriu :* „făcător de otrăvuri" (V. S. 30). La *Dosoftei* mai găsim și substantivele *fărmăcătură* și *farmăcă :* „farmăca necromanțiilor (V. S. 31), precum și pluralul masculin *farmăci* (V. S. 151) care se întîlnește și în Pravila Moldovenească (69). În sfîrșit, în *Istoria hieroglifică* găsim forme *farmăc :* „Tot fealiul de farmăc descîntătoriu prin urechile tuturor au stropșit". Constatăm astfel înlocuirea sensului concret de medicament cu acela magic pe care îl are cuvîntul *farmec* în prezent, sens care nu este străin de accepția aflată la Homer și de sensul primar indoeuropean.

Cuvintele citate, atît de bogate și de sugestive la *Dosoftei* și la alți autori vechi, au dispărut treptat din cauza neproductivității sufixelor : *-ciune, -cesc, -citoriu* etc. Totuși, vechile aspecte se mai găsesc la Eminescu de pildă, care nu spune, cum se tipărește în ediții : *fermecat* și *fermecător,* ci arhaic : *fărmăcat* și *fărmăcător*

(vezi : Crețu în L. Romînă 1960, 2). În dicționarul lui *Titkin* aflăm cuvintele vechi *fărmăciune* și *fărmăcăcesc.*

De la cuvîntul latin *pharmecum,* avem cuvintele derivate : *farmacie, farmacist, farmaceutic* și compuse : *farmacologie, farmacopee, farmacodinamic* etc., toate acestea prin intermediul limbii franceze, după cum vom arăta mai departe.

Cuvîntul modern *farmacist* corespunde cuvîntului grec, latin, *pharmacopola,* care merită o scurtă discuție. *Pharmacopola* este un cuvînt compus din substantivul *pharmakon,* medicament și poléo, a vinde, deci „vînzător de droguri". După același model, avem o mulțime de cuvinte grecești, din care amintim pe vînzătorul de cărți, *bibliopole,* vînzătorul de oale, *hytropoles* etc., dar mai ales pe *rizopoles,* vînzătorul de rădăcini, *sirmaiopoles,* vînzătorul plantei purgative, *sirmium, silphiopoles,* vînzătorul plantei *silphium* etc.

Din păcate cuvîntul pharmacopola prezintă, atît în limba greacă, cît și în cea latină un înțeles peiorativ. După *Diepgen, pharmacopolae* erau niște „farmaciști decăzuți", „Verlorene Apotheker", (Gesch. der Med. I, 54). Mențiunea cea mai veche a cuvîntului *pharmacopola* se găsește la *Aristofan* (Norii, 767), unde este asimilat cu înșelătorii. *Sextus Empiricus* spune că pharmacopolae se comportau față de medici, ca demagogii față de oamenii de stat *(Adv. math). Aristotel* ne informează că ei vindeau și păianjeni otrăvitori (Hist. Anim. VIII, 594 a 23). *Cicero* arată că un asemenea pharmacopola era implicat în crime (Pro Cluentio, 40). După acest autor, pharmacopola se învîrtea toată ziua în jurul forumului sau pieții publice, de unde epitetul *circumforaneus.* În sfîrșit, poetul *Horațiu* desăvîrșește caracterizarea negativă a vechiului *pharmacopola,* citîndu-l alături de elemente puțin lăudabile *(Satire,* I, 1, 1—2) :

„Ambubajarum collegia, pharmacopolae,
Mendici, mimae, balatrones..."
„Tagma flautiștilor, a vînzătorilor de droguri,
Milogii, măscăricii, pierde-vară..."

Fără a trece cu vederea aspectul exagerat al calificării farmaciștilor la greco-romani, trebuie să menționăm că aceste aprecieri nu sînt întîmplătoare. Mulți *pharmacopolae* nu făceau decît să speculeze medicamentele, adică sănătatea publică și munca altora. Din acest punct de vedere este interesant că lexicul grec conține cuvinte ca *pharmakotribes* „cel care sfărîmă drogurile", *pharmakopoios* și *pharmakourgos,* „cel care lucrează medicamentele", deci termeni care indică existența unor persoane productive, cu siguranță sclavi, alături de cel care nu făcea decît să vîndă produsul muncii lor, adică speculantul de droguri. Iată cum analiza vocabularului poate dezvălui aspecte sociale, de clasă.

Cuvîntul *pharmacopola* se găsește și în limbile franceză și italiană. În limba franceză *pharmacopola* posedă același înțeles negativ de profitor. Cunoscuta figură de farmacist creată de *Flaubert, Mr. Homais* este numită uneori *pharmacopole.* Acesta nu se dădea îndărăt de la nici o acțiune care îi asigura cîștigul bănesc, substituindu-se în acest scop medicului. După moartea lui Charles Bovary, *Homais* a

manevrat în așa fel, încît trei medici succesivi nu au putut rămîne să-și exercite meseria și să-și cîștige traiul în Yonville, orășelul experiențelor sentimentale ale Doamnei Bovary.

În limba italiană cuvîntul *farmacopola* este utilizat mai constant. Dicționarul *Zingarelli* redă înțelesul pozitiv : *venditore di farmachi* (vînzător de leacuri), însă dicționarul Fanfani îl consideră cuvînt de glumă sau batjocură : *„voce di scherzo"*. În general este trist că una din profesiunile cele mai pline de răspundere, aceea de farmacist este supusă aprecierilor negative. Aceasta are loc în mod firesc în condițiile orînduirilor bazate pe exploatarea omului de către om, cînd farmacistul din aceste orînduiri, posedînd proprietatea privată (farmacie), poartă în sine elementele de exploatare proprii acelor orînduiri.

De altfel același aspect se constată ca și în cazul medicului din regimul capitalist.

Înainte de a termina, expunem cîteva lucruri despre termenii romînești *farmacie* și *farmacist,* introduse o dată cu pătrunderea masivă a neologismelor franceze în deceniile IV și V ale secolului trecut. *Lexiconul de la Buda* (1825) și *Dicționarul lui Ioan Bopp* (1820) nu le menționează. Funcția lor semantică a fost îndeplinită pînă atunci de termenul *apotecă* și *apotecar* (în Ardeal *potică, poticar),* ambele de origine greacă. S-au mai folosit și se folosesc încă și azi cuvintele *spiterie, spițer,* de la cuvîntul latin *species,* trecut prin vocabularul german *(Spezerei).* Cuvîntul *apotecar* este mai vechi decît spițer. Cehul *Vodopich,* după cît se pare primul farmacist din București se intitula *apothecarus* (1742). Cuvîntul apotecar se găsește încă la Cantemir în Istoria Ieroglifică : „apothecariu". Atît *apotecă, apotecar,* cît și *spiterie, spițer* au dispărut însă aproape complet din uz, concurate de cuvintele cu prestigiu *farmacie, farmacist.* Cine ar bănui însă că cuvîntul pe care îl citim atît de des pe firme, bodegă, nu este decît o formă apocopată a lui *apotecă* (căderea lui *a* inițial), fiind luat din italianul *botega* (fr. boutique). De altfel, între apotecă și bodegă a existat și o legătură concretă, deoarece din farmacii nu lipseau drogurile speciale, de felul acelui „vin galic roșu", *vinum gallicum rubrum,* pe care îl consumă clienții din nuvela *Farmacista* de Cehov.

★

Cuvîntul romînesc farmacie este după cum am spus de origine greacă. Apare în grafia fonetică „farmacie" pentru prima dată în vestita *Chirurgie a lui Mondeville* din anul 1314, iar nu *pharmacie* și cu înțelesul străvechi hipocratic de purgație : *„Farmacie (purgation) ne soit faite devant que trois jours soient passes, ne (sic) phlebotomie".*

Cuvîntul derivat *pharmacien* este menționat prima oară în 1623 ; *pharmaceutique,* întîia dată în 1574 de către *Flesselles,* iar cuvîntul *pharmacopée* în 1623, după cum ne informează Bloch și Wartburg (Dicționarul etimologic al limbii franceze). Cuvintele romînești *farmacie, farmaceutic* și *farmacopee* sînt un simplu „calc" după cele franceze.

De altfel cuvintele derivate de la vechiul *pharmacum*, au căpătat aspect generalizat, *farmacie, farmacopee*, fiind utilizate în toate limbile. Cuvintele proprii ca *Apotheke* şi *Arzneikunde*, în rusă *aptek, apteker* şi *aptecinoe delo*, chiar ungurescul *gyogyszestá* şi *gyogyszersz* sînt înlocuite vădit prin termenii cu prestigiu internaţional din sfera cuvîntului *farmacie*. Acest fenomen este cunoscut în lingvistică, pe linia generalizării lexicului tehnic la care medicina contribuie intens.

Din acest punct de vedere trebuie să semnalăm persistenţa îndelungată a vechiului cuvînt grecesc *pharmakon*, fără îndoială prehomeric care se menţine şi astăzi după mai bine de trei milenii, în diferite limbi. Pînă şi accentul originar pe prima silabă s-a păstrat în cuvîntul romînesc *farmec*. Aceasta înseamnă că unele cuvinte au o viaţă lungă, că există cum arată prof. Coteanu o constanţă semantică a cuvîntului.

În sfîrşit, trebuie să mai semnalăm faptul important că astăzi cuvîntul *farmacist* nu mai posedă nimic din nuanţele negative ale cuvîntului vechi pharmacopole. Farmacistul din ţările socialiste are astăzi o atitudine etică cu totul deosebită de aceea a farmacistului din regimul capitalist caracterizat prin activitatea pronunţat comercială în dauna celei sanitare. Misiunea lui nu mai este legată astăzi de aspectul individualist de cîştig personal, cuprins în expresia franceză „compte d'apothécaire", care poate să însemne „socoteală minuţioasă", dar şi socoteală necinstită, ci este un factor care participă activ în opera de ocrotire a sănătăţii publice alături de medic şi întregul personal sanitar.

★

În modul acesta, cercetarea unui singur cuvînt, cuvîntul *farmacie* şi a celor înrudite ne îmbogăţeşte, cum arătam la început, cunoştinţele asupra istoriei disciplinei de farmacie. Expunerea evoluţiei acestui cuvînt sau biografia lui considerăm că este utilă, deoarece istoria unui cuvînt nu constituie în mod firesc, decît istoria noţiunii însăşi.

Articol intrat în redacţie la 30.V.1961

Indicele de clasificare: 614.27(09)

Ergomet

Studiul ergotului de secară cornută a fost obiectul unor cercetări deosebite de multă vreme.

La început au fost descoperiţi o serie de alcaloizi care în fond erau amestecuri de mai multe substanţe. Mai tîrziu s-au efectuat determinări complexe, care au permis apariţia alcaloizilor puri din secară cornută. Din cornul de secară s-au izolat două serii de alcaloizi izomeri optic activi şi anume, cei levogiri şi cei dextrogiri. Dacă formele levogire sînt active din punct de vedere farmacologic, în schimb formele dextrogire sînt complet inactive.

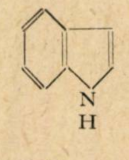
De asemenea, primii se consideră a fi alcaloizii care se găsesc în mod natural, iar ultimii, alcaloizii care rezultă din reacţii chimice.

Izolarea alcaloizilor din secara cornută a necesitat un drum lung în domeniul cercetărilor, datorită numărului mare de substanţe pe care-l conţine şi care, la început, erau socotite alcaloizi puri, ele fiind totuşi amestecuri, precum şi uşurinţei lor de a trece dintr-o formă izomeră într-alta.

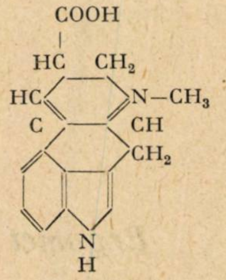
Astfel au fost izolaţi alcaloizi aminoacidici, levogiri (ergotamina, ergozina, ergocristina, ergokriptina, ergocornina) şi dextrogiri (ergotaminina, ergozinina, ergocristinina, ergokriptinina, ergocorninina), precum şi alcaloizi aminici ca ergometrina (levogir) şi ergometrina (dextrogir). De asemenea au fost obţinuţi alcaloizi parţial sintetici dihidrogenaţi, cu proprietăţi farmacologice oarecum diferite de cele ale alcaloizilor de origine. Dintre aceştia cităm : dihidroergotamina, dihidroergocristina, dihidroergocornina etc.

Totodată, prin combinarea acidului lisergic cu diferite amine, în afară de cele cu care este legat în natură, au fost obţinuţi o serie de alcaloizi ergotinici, dintre care farmacologic interesează numai doi şi anume : metilergometrina (hidroxibutilamida acidului lisergic) şi dietilamida acidului lisergic. Ultimul prezintă interes, în special, în obţinerea psihozelor experimentale de tip schizofrenic, fapt care este de mare folos pentru clarificarea modului de producere al psihozelor, precum şi pentru studiul medicamentelor utilizate în aceste boli. Din punctul de vedere al structurii clinice, toţi alcaloizii din secară cornută sînt derivaţi ai acidului lisergic, compus de condensare a nucleului indolic cu unul chinolinic.

Comparativ prezentăm formula indolului (benzopirol) și a acidului lisergic.



Indol



Acid lisergic

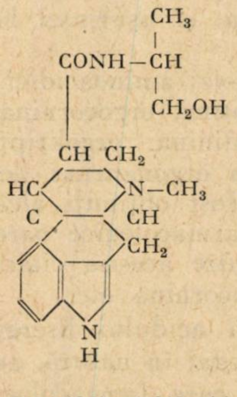
$C_{16}H_{16}O_2N_2$

După acțiunea farmacologică, alcaloizii din cornul de secară pot fi împărțiți în două categorii :

a) compușii cu greutate moleculară mai mare (alcaloizi aminoacidici), care prin hidroliză dau acid lisergic și acizi cetonici (acid piruvic, acid dimetilpiruvic), provenit în urma descompunerii α-hidroxialaninei și α-hidroxivalinei ;

b) compuși care rezultă din combinarea acidului lisergic cu o singură amină (alcaloizi aminici).

Ergometrina, care face parte din cea de a doua grupă. Ea dă prin hidroliză acid lisergic și un aminoalcool L(+)-2-aminopropanol-(1). Datorită acestui fapt s-a putut stabili exact structura ergometrinei, care este mai simplă decît a celorlalți alcaloizi și în care aminoalcoolul antemenționat este legat amidic de acidul lisergic :



$C_{19}H_{23}N_3O_2$

D 1 acid lisergic-hidroxi-izopropilamidă

Ergometrina are acțiune vasoconstrictoare asupra mușchilor netezi. Intensitatea acțiunii este diferită, căci nu toți mușchii netezi sînt afectați asemănător. Astfel, acțiunea asupra motilității gastro-intestinale este practic neglijabilă, pe cînd asupra patului vascular și în special asupra uterului este deosebit de marcată. De altfel, ergometrina este cel mai activ ocitocic dintre toți alcaloizii de secară cornută. Ea mărește în mod accentuat activitatea motorie a uterului. În doze mici produce contracții normale, fiecare contracție fiind

urmată de o relaxare, iar în doze mari contracțiile sînt uneori atît de puternice, încît capătă un caracter tetanic. Efectul ocitocic asupra uterului gravid este și mai evident. Acțiunea ergometrinei se manifestă și asupra uterului imatur. Mecanismul de acțiune este acela de stimulare musculară directă, care se produce la circa 8 minute de la administrare și se reduce după aproximativ 1 oră. Contracțiile provocate de ergometrină asupra musculaturii uterine au caracter de ritmicitate și apar la interval de 4 minute după administrarea intramusculară și la 1 minut după administrarea intravenoasă. Ergometrina are o slabă acțiune vasoconstrictivă de lezare a endoteliului. De asemenea nu are efecte simpaticolitice. În migrenă, ergometrina, spre deosebire de ergotamină, are un efect mai moderat, însă prezintă avantajul că nu produce fenomene secundare gastrointestinale atît de pronunțate.

Cel mai frecvent, ergometrina este utilizată pentru oprirea hemoragiilor *post partum* datorită atoniei uterine. În atari cazuri, acțiunea sa durează mai mult decît a extractului de hipofiză posterioară. De altfel, ergometrina se administrează și în cazurile în care extractul de hipofiză posterioară este contraindicat.

În ceea ce privește tratamentul hemoragiilor *post partum,* unii obstetricieni utilizau ocitocină în injecții intramusculare înaintea administrării ergometrinei, datorită instalării rapide a acțiunii sale. Alții administrau simultan și alcaloidul din secara cornută și extractul de retrohipofiză, căci pe măsură ce efectul ocitocinei trecea, începea acțiunea alcaloidului ergotinic.

Tratamentul asociat, specificat mai înainte, a fost înlocuit numai cu administrarea de ergometrină, datorită proprietăților pe care aceasta le posedă și anume : instalare rapidă a efectului, acțiune prelungită și toxicitate scăzută.

Ergometrina poate fi utilizată cu rezultate favorabile și în infecții ale uterului *post partum,* unde limitează propagarea acestora.

Ergometrina se poate folosi și în operațiile cezariene, cînd se poate injecta direct în mușchiul uterin pentru prevenirea hemoragiilor.

Alcaloidul ergotinic se poate întrebuința și *post abortum,* de asemenea, înainte de începerea chiuretajului uterin pentru susținerea tonicității miometrului, precum și în combaterea meno- și metroragiilor de diverse etiologii.

În comparație cu ergotamina sau ergotoxina, posibilitățile apariției ergotismului după tratamente prelungite cu ergometrină sînt mult mai reduse. Totodată, ea este absorbită mult mai ușor de tractul gastrointestinal, decît ceilalți alcaloizi din secara cornută.

Schematic, indicațiile ergometrinei sînt următoarele :

— hemoragii *post partum ;*
— prevenirea hemoragiilor în urma operațiilor cezariene ;
— meno- și metroragii ;
— intervenții chirurgicale abortive (la sfîrșit) ;
— perioada de dezlipire a placentei ;
— după extracția manuală a placentei ;
— control manual sau instrumental al cavității uterine ;
— migrene.

Contraindicațiile sînt în funcție de acțiunea sa vasoconstrictivă ocitocică și anume : afecțiuni vasculare, boli hepatice și renale, sarcină, infecții septicemice.

În țara noastră, produsul a fost fabricat în fiole de 1 ml, conținînd 0,2 mg maleat de ergometrină și avînd denumirea de ergomet.

În *post partum* se administrează 0,5 mg de 3 ori pe zi, *per oral.* Parenteral se administrează intravenos 0,2 mg repetat la nevoie sau intramuscular 0,2—0,5 mg pe zi.

Fiind mai puțin toxică decît toți ceilalți alcaloizi ergotinici, ergometrina nu produce reacții ergotinice decît rar și numai în urma unor tratamente prelungite. Cele mai frecvente reacții sînt : greața, vărsăturile, durerile de cap, amețeala sau diareea, care impun întreruperea tratamentului și administrarea de medicamente simptomatice. De exemplu, pentru atenuarea greței și vărsăturilor se vor administra produse de tip atropinic.

Tendința la gangrenă și tulburările circulatoare, datorită acțiunii vasoconstrictive, sînt mult mai mici decît la ergotamină și la ergotoxină.

Indicele de clasificare : 615.452 Ergomet

Trombostop

Cercetările din ultimul timp, cu privire la medicamentele cu acțiune anticoagulantă, au dus la obținerea prin sinteză a unui derivat de 4-oxicumarină și anume 3 α-4'(nitrofenil) β-acetiletil -4-oxicumarină, purtînd denumirea de trombostop și prezentat în comprimate conținînd 0,002 g substanță activă.

În terapia anticoagulantă, alături de heparină, derivații de 4-oxicumarină ocupă un loc important. Aceste substanțe de sinteză, unele au acțiune lentă și prelungită, cum sînt de exemplu dicumarolul și warfarina, altele au efect rapid, dar de scurtă durată, cum întîlnim la trombarin.

Prin sinteza trombostopului s-a realizat un anticoagulant, care înglobează, atît proprietățile anticoagulantelor cu acțiune rapidă (efect prompt, dar reversibil), cît și cele ale anticoagulantelor cu acțiune prelungită (efect constant).

În urma studiilor efectuate s-a constatat că trombostopul este mult mai activ decît trombarinul. Efectul său este maxim în a treia zi de la administrare (deci mai lent ca la trombarin), revenind la normal în 2—3 zile. Acest lucru demonstrează că la administrări repetate și judicios cronologizate se poate obține un efect constant.

Identic cu ceilalți derivați de 4-oxicumarină, trombostopul împiedică sinteza protrombinei și a proconvertinei, fiind în acest mod un antagonist al vitaminei K_1. Produsul acționează intens asupra

proconvertinei, pe care o inhibează foarte rapid și pentru o lungă durată de timp.

La administrarea concomitentă de trombostop (chiar și în doze de 5 mg/kilocorp) și vitamină K_1, capacitatea de coagulare sanguină se menține normală, timp de 4—5 zile.

Deci, formarea protrombinei și proconvertinei (substanțe active în coagulare) este blocată de trombostop și este deblocată de vitamina K_1. În același timp trebuie menționat faptul că vitamina K_1 produce efectul la cîteva ore de la administrare, avînd o durată de acțiune de 4—5 zile.

Efectele cumulative ale trombostopului sînt net inferioare substanțelor anticoagulante cu acțiune lentă.

De asemenea scăzută este și toxicitatea în comparație cu trombarinul. La trombostop, D.L. 50 p o șoarece = 1 998,7 mg/kilocorp, pe cînd la trombarin, D.L. 50 p o șoarece = 462 mg/kilocorp. Administrarea zilnică la animale de experiență a 1,2—5 mg/kilocorp, în afară de o scădere în greutate a animalelor, nu a determinat prezența altor simptome, care să indice leziuni hepatice, modificări ale colesterolemiei sau ale hematopoezei și hemoragii.

Trombostopul, acționînd ca anticoagulant, prin scăderea coagulabilității sîngelui, previne formarea și extinderea trombilor. Ținînd seama de acțiunea sa caracteristică, acest medicament este indicat profilactic în: prevenirea trombozelor postoperatorii, *post partum*, fibrilație atrială, la cardiaci cu infarct miocardic acut și curativ în: tromboflebite, flebotromboze, tromboză coronariană, trombangeită obliterantă, arterioscleroză obliterantă, infarct miocardic, retinopatii vasculare, embolii pulmonare.

Datorită specificității acțiunii sale, contraindicațiile sînt strîns legate de puterea de coagulabilitate a sîngelui.

Medicamentul este contraindicat în: diateze hemoragice, insuficiență hepatică sau renală gravă, graviditate, boală ulceroasă, intervenții neurochirurgicale.

Administrarea trombostopului se face sub controlul repetat al timpului de protrombină, prin testul Quick. La începutul tratamentului, acest test al determinării valorii protrombinei sanguine se face zilnic.

Produsul se administrează într-o singură doză pe zi, doza de atac variind între 12 și 18 mg pe zi, iar doza de întreținere între 2 și 6 mg pe zi.

Menținerea coagulabilității sanguine între 10 și 30% se poate face administrîndu-se zilnic trombostop, după următoarea schemă:

— timp de protrombină între 15 și 25% o doză de 2 mg;
— ,, ,, ,, ,, 25 și 30% ,, ,, ,, 3 mg;
— ,, ,, ,, ,, 30 și 35% ,, ,, ,, 4 mg;
— ,, ,, ,, ,, 35 și 40% ,, ,, ,, 5 mg;
— ,, ,, ,, ,, 40 și 45% ,, ,, ,, 6 mg.

Controlul timpului de protrombină devine obligatoriu în cazul administrării și altor medicamente, în special la asocierea cu sali-

cilați, care scad coagulabilitatea sanguină sau cu digitală și strofantină, care o cresc.

Apariția hematoamelor este posibilă în cazul cînd administrarea altor medicamente parenterale se face pe cale intramusculară sau subcutanată. Pentru acest motiv, administrarea medicamentelor injectabile este permisă numai pe cale intravenoasă.

Cu toată toleranța sa bună, în cursul tratamentului pot apare fenomene hemoragipare, însă în măsură mai mică decît la administrarea celorlalți derivați cumarinici. Prin scăderea dozei sau dacă este nevoie prin întreruperea tratamentului, transfuzii de sînge proaspăt și, în special, prin administrare de vitamină K_1 aceste fenomene cedează cu repeziciune.

Indicele de clasificare : 615.452 Trombostop

REFERAT

METODE PENTRU PREPARAREA SOLUȚIILOR IZOTONICE PRIN MIJLOACELE GRAFICELOR SAU TABELELOR PE BAZA STABILIRII VALORILOR IZOOSMOTICE EXPERIMENTALE, E. R. Hammarlund, J. Larsen, K. Pedersen-Bjergaard, Pharm. Acta Helv., 1960, nr. 11, p. 593.

Autorii descriu patru metode grafice și trei metode cu tabele, cu ajutorul cărora este posibil de a prepara soluții izotonice apoase. Dintre aceste metode, propunerea 7 s-a arătat cea mai bună și sînt prezentate date experimentale pentru 353 de substanțe medicamentoase. Autorii atrag de altfel atenția că trebuie să se țină seama de sterilitatea soluțiilor, de alegerea unui agent de conservare și a unui tampon apropiat.

Manon Stoenescu

RECENZIE

ERGEBNISSE DER ALKALOID — CHEMIE BEI 1960 (REZULTATE IN CHIMIA ALCALOIZILOR PINĂ IN 1960)

prof. **Hans — G. Boit**

Ed. Akademie, Berlin, 1961, 1 082 pag.

Lucrarea prezintă rezultatele obţinute în ultimul deceniu în domeniul izolării, stabilirii structurii şi clarificării biogenezei alcaloizilor. Marile progrese realizate în aceşti ani se datoresc folosirii unor metode de analiză fizică şi chimică noi sau perfecţionate.

Lucrarea este utilă specialiştilor pentru că le uşurează munca de informare asupra ultimelor cercetări şi le dă în acelaşi timp o privire de ansamblu asupra acestei probleme.

Datele mai vechi din literatură nu sînt menţionate, deoarece sînt citate în diverse monografii, manuale şi tratate.

Alcaloizii studiaţi au fost împărţiţi în 59 de grupe, avînd drept criteriu ipotezele, mai mult sau mai puţin întemeiate asupra biogenezei lor.

Datorită acestui punct de vedere sînt studiate şi aminele biogene şi alţi compuşi azotaţi bazici sau nebazici, produşi de organismele vegetale şi animale şi care sînt în raport biogenetic cu alcaloizii propriu-zişi.

Primul capitol, consacrat *aminelor alifatice,* se ocupă de alchilaminele şi izobutilamidele naturale, de derivaţii de aminoetanol, de alcaloizii din Erythrophleum *(Leguminoase),* de muscarină şi muscaridină, de derivaţii guanidinei şi putrescinei, iar al doilea capitol studiază *fenilalchilaminele* grupate în benzilamine, ß-feniletilamine şi derivaţii de ß-aminofenilpropan. Capitolele următoare se ocupă de alcaloizii propriu-zişi. Un capitol este consacrat alcaloizilor cu structură cunoscută şi incomplet cunoscută din *grupa colchicinei. Alcaloizii pirolidinici* formează obiectul unui alt capitol. În capitolul *alcaloizilor tropanici* sînt studiaţi importanţii alcaloiziesteri cu acest nucleu din *Solanaceae, Convolvulaceae, Erythroxylaceae* şi *Dioscoreaceae :* atropină, scopolamină, convolamină, cocaină, dioscorină ş.a.

Un alt capitol se ocupă de *alcaloizii pirolizidinici* (mono-, sau diesteri ai unor aminoalcooli, necinele, cu acizi mono-, sau dicarboxilici, acizii necici), de *alcaloizii secundari* cu structură necunoscută, care sînt însoţiţi şi de aminoalcoolii, care stau la baza acestui grup de alcaloizi. *Alcaloizii piridinici şi piperidinici* simpli şi substituiţi sînt studiaţi în acelaşi capitol, pe baza înrudirii lor biogenetice.

Capitolul *alcaloizilor chinolizidinici* reuneşte alcaloizii cu nucleu chinolizidinic simplu sau condensat cu un nucleu piperidinic sau cu un al doilea nucleu chinolizidinic (lupinină, citizină, sparteină etc). *Alcaloizii tetrahidroizochinolinici* (salsolină, pilocereină), *benzilizochinolinici* (papaverină, laudanină, laudanidină, laudanosină) şi *bisbensilizochinolinici* (berbamină, micrantină, tubocurarină etc) sînt trataţi în alte trei capitole.

Alcaloizii din grupa cularinei, caracterizaţi structural printr-un inel oxepinic condensat cu un nucleu benzenic sau tetrahidroizochinolinic, reuneşte un număr restrîns de alcaloizi din genurile Dicentra şi Corydalis *(Papaveraceae). Alcaloizii cu nucleu aporfinic* (tip bulbocapnină şi tip glaucină) sînt studiaţi alături de unii compuşi înrudiţi biogenetic (talictuberină, magnoflorină, acizi aristolochici, aristolactamă, taspină). Singurii doi alcaloizi cunoscuţi cu *nucleu dibenzopirocolinic*

criptaustolina şi criptovolina) au fost izolaţi din *Cryptocarya bowiei (Lauraceae).* O mare dezvoltare este dată capitolului *alcaloizilor morfinanici,* care studiază alcaloizii din genul *Papaver (Papaveraceae)* şi din genurile *Menispermum, Sinomenium* şi *Stephania (Menispermaceae),* printre care se numără unii de o deosebită importanţă : morfina, codeina, tebaina. *Alcaloizii protoberberinici* au fost izolaţi din numeroase familii şi genuri în timp ce *alcaloizii protopinici* au fost găsiţi numai în numeroase genuri din familia *Papaveraceae* şi în genurile *Zanthoxylum (Rutaceae)* şi *Nandina (Berberidaceae).* Un scurt capitol se referă la *alcaloizii ftalidizochinolinici* (printre care se numără hidrastina şi narcotina) şi la alcaloizii înrudiţi. *Alcaloizii benzofenantridinici* (sanguinarină, chelidonină, cheleritrină etc.) au fost izolaţi din familia *Papaveraceae* şi familia *Rutaceae. Alcaloizii din Ipecacuanha* reunesc un grup de alcaloizi, care au ca element structural de bază un nucleu etilbenzochinolizinic legat prin intermediul unei grupări metilen de un nucleu izochinolinic şi care au fost izolaţi din *Psychotria (Uragoga)* ipecacuanha şi din alte genuri din familia *Rubiaceae.* Un mic capitol se ocupă de *rotundină,* alcaloidul principal din *Stephania* rotundă *(Menispermaceae),* iar alte capitole de *alcaloizii din genul Erythrina (Leguminosae)* de *protostephanină,* alcaloid din *Stephania japonica (Menispermaceae),* de alcaloizii din *grupa criptopleurinei şi tiloforinei,* înrudite biogenetic, dar existînd în genuri şi familii diferite : *Cryptocarya (Lauraceae)* şi *Tylophora (Asclepiadaceae). Alcaloizii din Amarlidaceae* fac obiectul unui vast capitol, în care sînt clasificaţi după structură în grupele : licorinei, licoreninei, crinidinei, tazetinei şi galantaminei, la care se adaugă şi o grupă de alcaloizi cu structură necunoscută. *Indolilaechilaminele,* derivate de la triptofan, sau 5-hidroxitriptofan, există în unele plante superioare, în unele ciuperci şi în unele organe animale. Capitole scurte sînt consacrate *alcaloizilor din grupa fizostigminei,* existenţi în seminţele de *Physostigma venenosum (Leguminosae), alcaloizilor din grupa calicantinei,* ce se găsesc în genurile *Calycanthus* şi *Meratia (Calycanthaceae), alcaloizilor cu nucleu harmanic,* aparţinînd unor genuri din nouă familii şi *alcaloizilor cu nucleu canthinic* din genurile *Pentaceras* şi *Zanthoxylum (Rutaceae).* Sînt studiaţi detaliat *alcaloizii din grupa iohimbinei,* cu nucleu benindol-chinolizinic parţial hidrogenat, aparţinînd numeroaselor genuri şi specii din diferite familii. Printre acestea *Rauwolfia (Apocynaceae)* şi *Corynanthe (Rubiaceae)* sînt cele mai importante. *Alcaloizii din grupa corinanteinei şi alstoninei,* înrudiţi biogenetic cu cei din grupa yohimbinei, se găsesc în aceleaşi plante. *Grupa mavacurinei* şi *flourocurinei* cuprinde în afară de aceştia încă un alcaloid, profluorocurina, toţi derivaţi corinatealului şi existînd în diferite specii de Strychnos (Loganiaceae) şi în Curara. *Alcaloizii din grupa sarpaginei-ajmalinei,* derivaţi tot de la cornanteal, însoţesc bazele de tipul iohimbinei şi al alstoninei în unele genuri de *Apocynaceae* şi în *Curara.*

Aceeaşi origine biogenetică o au alcaloizii din *grupa cinconaminei şi cinconinei,* existenţi în genurile Cinchona şi Remijia (Rubiaceae). *Alcaloizii din unele Rubiaceae şi Loganiaceae cu nucleu oxindolic* constituie obiectul unui alt capitol. *Alcaloizii din grupa stricninei,* reprezentaţi prin aproximativ 30 alcaloizi din genul *Strichnos (Loganiaceae)* şi din Curara, sînt studiaţi pe larg. Cîteva capitole scurte se referă la *alcaloizii din grupa Ibogainei,* din *grupa aspidosperminei* şi din *grupa elipticinei,* existenţi în diferite genuri din familia *Apocynaceae,* precum şi la *criptolepină,* alcaloid din genul *Cryptolepis (Asclepiadaceae).* Un capitol special este consacrat *alcaloizilor indolici* cu structura necunoscută sau incomplet clarificată, indicîndu-li-se formula brută, constantele fizice, originea şi grupele funcţionale. *Alcaloizii din secara cornută (Claviceps purpurea)* sînt clasificaţi în două grupe : a dimetilergolinei (clavinei) şi a acidului lisergic. Un scurt capitol se ocupă de *derivaţii acidului antranilic* (damascenină), iar alte capitole de *alcaloizii chinolinici simpli,* de *alcaloizii izopropilfurochinolinici,* de *flindersină* (alcaloid piranochinolinic dintr-o specie de Flindersia) şi de *alcaloizii furochinolinici din grupa dictamninei. Alcaloizii cu nucleu acridinic* din *Rutaceae, alcaloizii cu nucleu chinazolinic* existenţi în cîteva familii de plante, *alcaloizii imidazolici* din genurile *Pilocarpus* şi *Casimiroa (Rutaceae)* şi din unele ciuperci, ca şi *alcaloizii purinici* sînt prezenţi în alte cîteva capitole. *Alcaloizii sterinici* din *Solanaceae* şi *Liliaceae* sînt clasificaţi în : glicoalcaloizi din grupa solanidinei, glicoalcaloizi din grupa solasodinei, glicoalcaloizi din grupa veratraminei şi esterialcaloizi din grupa cevinei, la care se adaugă o serie de alcaloizi cu structură necunoscută sau incomplet clarificată. Un capitol se ocupă de *alcaloizii din Holarrhena* şi *Funtumia (Apocynaceae),* care au la bază nucleul alopregnanului. Un capitol consacrat *alcaloizilor diterpenici* prezintă în mod amplu esterialcaloizii din genurile *Aconitum* şi *Delphinium (Ranunculaceae), Inula (Com-*

positae) şi *Garrya (Cornaceae). Alcaloizii sescuiterpenici* cuprind un grup de alcaloizi din genul *Nuphar (Nympheaceae)* şi un alcaloid de origine animală, castoramina, existent în *Castoreum. Chaksina*, un alcaloid din *Cassia absus (Leguminosae)* este prezentată într-un scurt capitol. Ultimele capitole sînt consacrate *alcaloizilor din Lycopodium*, dintre care numai annotinina are structura complet clarificată şi *alcaloizilor cu structură necunoscută*. Aceştia sînt citaţi în ordinea alfabetică a familiilor de plante de care aparţine.

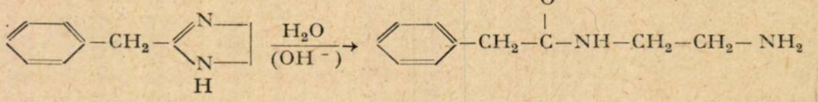
Un supliment expune numeroase rezultate ale cercetărilor, care au fost accesibile autorului numai după terminarea manuscrisului. *Tablourile*, cuprinzînd numele plantelor şi produselor vegetale, numele animalelor şi produselor animale şi numele compuşilor chimici, citate în text, uşurează o orientare rapidă în problema chimiei alcaloizilor. Lucrarea este însoţită de o broşură cu completări şi cu o erată. Bibliografia pe care se bazează este citată în cadrul fiecărui capitol. Deşi se adresează în primul rînd specialiştilor, lucrarea este utilă tuturor farmaciştilor, chimiştilor şi biochimiştilor, care se interesează de această problemă.

J. Hociung

CUM TREBUIE TAMPONATE COLIRELE, J. C. Etter, Pharm. Acta Helv., vol. 36, 1961, nr. 4, p. 238—243

Autorul, după ce arată importanța colirelor și o serie de probleme ridicate de prepararea lor (izotonie, pH), se ocupă în lucrare de prepararea colirului cu clorhidrat de benzilimidazolin (clorhidrat de tolazolin, Priscol), substanță care are o acțiune vasodilatatoare asupra vaselor periferice și în special a acelora care irigă scleroticul. La o concentrație de 3,1% în clorhidrat de benzilimidazolin, colirul este hipertonic. Un colir cu 1% substanță activă, izotonizat după Ph. Helv. V este iritant; pH lui este apropiat de 5,3. Un colir 1—2%, tamponat (soluție tampon după Nenghini, vezi Pharm. Acta Helv., 1952, nr. 27, p. 212), la pH 6,45—6,85 este bine tolerat și vasodilatația este foarte vizibilă. După acțiunea vasodilatatoare (ochiul înroșit) ochiul revine la un aspect normal.

În privința stabilității se arată că nucleul imidazolinic se deschide sub influența anionilor OH^- după ecuația:



și pentru acest motiv tolazolina este mai stabilă în soluție cînd pH-ei este mai mic de 7.

Schematic, autorul arată că intervalul de pH 6,45—6,85 este cel mai favorabil acțiunii vasodilatatoare a colirului, a toleranței și a stabilității medicamentului.

I. Popa

CONTRIBUȚII LA DETERMINAREA COMPUȘILOR ORGANICI, L. Rosenthaler, Pharm. Acta Helv., 1960, nr. 12, p. 679.

În această comunicare, autorul descrie:

1. Distincția între metanol și etanol.
2. Oxidarea alcoolilor cu acidul cloric.
3. Reacțiile colorate ale alcoolilor și cetonelor cu clorura de m. dinitrobenzoil.
4. Reacțiile colorate ale substanțelor nesaturate cu cloranilul.
5. Reacția cetonelor cu nitroprusiatul de sodiu.
6. Reacția vitaminei K.
7. Distincția între chinoleină și izochinoleină.
8. Reacția morfolinei.
9. Reacțiile colorate ale aminelor alifatice.
10. Reacțiile colorate ale acizilor aminați alifatici.
11. Reacțiile derivaților purinei.
12. Diferențierea teobrominei și a teofilinei.
13. Reacțiile colorate cu substanțele care conțin metilen activ.

Manon Stoenescu

APRECIEREA FINEȚEI PARTICULELOR IN UNGUENTE OFTALMICE, R. Tawashi și P. Speiser, Pharm. Acta Helv., vol. 36, 1961, nr. 8—9, p. 515—524.

După ce se arată importanța unguentelor în dermatologie și oftalmologie, considerațiile diferiților cercetători asupra acestor forme farmaceutice, autorii fac o serie de cercetări privind prepararea lor și finețea particulelor, discutarea rezultatelor obținute și ajung la următoarea concluzie:

Pentru a defini gradul de finețe al particulelor solide de substanțe active, încorporate în unguentele oftalmice, nu este îndeajuns să se cunoască mărimea maximă a particulelor, diametrul mijlociu sau gradul de dispersie legat de diametrul mediu. Informații exacte asupra distribuției particulelor după volumul lor, diametrul lor mediu și suprafața lor specifică sînt importante pentru a caracteriza și a defini particulele aflate în suspensie. Acești parametri pot fi determinați printr-o metodă microscopică, a cărei precizie este cunoscută.

I. Popa

EXTRAS

din „Recomandații pentru autori“ (reguli internaționale stabilite prin Uniunea internațională a presei medicale)

1. *Manuscrisul trebuie să fie dactilografiat la aceeași mașină. Fiecare pagină trebuie să conțină același număr de rînduri de o lungime aproximativ egală. Paginile manuscrisului trebuie să fie de același format și dactilografiate pe o singură parte. Paginile vor fi numerotate. Paginile adăugate ulterior vor fi numerotate cu „bis“, „ter“, „quater“... sau A, B, C. Notițele și textele ce urmează să fie scrise cu caractere diferite trebuie să fie exact indicate. Titlurile sau subtitlurile de aceeași valoare urmează să fie semnalate în mod identic de-a lungul textului (subliniere simplă, dublă, punctată sau cu creionul colorat).*

2. *Pe fiecare text, autorul trebuie să indice : a) numele exact și pronumele în întregime, precum și adresa completă ; b) titlurile sale universitare sau din rețea ; c) institutul, centrul sau spitalul unde a fost realizată lucrarea.*

3. *Ortografia termenilor științifici și a numelor proprii trebuie să fie exactă și uniformă de-a lungul textului și să corespundă cu cea a schițelor sau hărților.*

Prescurtările internaționale cunoscute sînt singurele care pot fi întrebuințate ; în ceea ce privește prescurtările mai puțin cunoscute, semnificația lor urmează să fie semnalată între paranteze atunci cînd apar prima dată în text.

4. *Manuscrisul trebuie să fie considerat ca aprobat de către autor și ca definitiv înainte de a fi trimis la tipografie. O corectare pe manuscris nu costă nimic, o corectură pe text tipărit înseamnă pierdere de timp și de bani.*

5. *Referitor la bibliografie : a) fiecare autor citat în text trebuie să aibă rereferința sa la sfîrșitul articolului ; b) în cazul cînd a fost deja publicată o bibliografie completă asupra subiectului tratat, aceasta nu trebuie reprodusă, însă se va indica referința, limitîndu-se bibliografia la lucrările mai recente sau la autorii citați în articol.*

6. *Cu privire la ilustrații : a) se vor utiliza desenele simple conturate ori de cîte ori acest lucru este posibil ; clișeele simili costă de două ori mai scump decît gravurile simplu conturate ; b) se vor utiliza desene de o dimensiune potrivită, care să permită reducerea lor la o scară egală cu cea a ansamblului articolului ; c) se va căuta ca fotografiile să parvină în stare bună, presate între două cartoane, fără agrafe, ace sau inscripții aparente. Se vor însemna pe hîrtia calc anexată instrucțiunile, literele, cifrele, săgețile etc. ; d) numerotarea se va face în ordinea documentelor, aceleași numere fiind reportate în text ; e) este de dorit ca tabelele să fie numerotate în cifre romane, iar schemele, graficele și alte ilustrații în cifre arabe, ambele serii de numerotare fiind independente una de cealaltă.*

Se va dactilografia pe o foaie separată textul legendelor tuturor figurilor. Titlurile tabelelor trebuie să figureze deasupra tabelelor înseși.

1. *Articolele vor fi trimise în dublu exemplar, din care unul va fi în mod obligatoriu originalul, şi vor fi scrise cu noua ortografie a R.P.R. Nu se admit articolele scrise pe foiţă sau avînd ştersături sau modificări în text. Articolele se primesc la adresa: Societatea ştiinţelor medicale, str. Progresului, nr. 8, raionul Gh. Gheorghiu-Dej, Bucureşti.*

2. *Se vor menţiona filiala, secţia şi data comunicării. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorului (la sfîrşit scrisă citeţ) şi adresa lui exactă, pentru a se putea trimite eventualele observaţii, precum şi retribuţia corespunzătoare.*

3. *Articolele nu vor depăşi:*

a) *3 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;*
b) *5 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnică şi inovaţii;*
c) *6 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă;*
d) *8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;*
e) *14 pagini dactilografiate pentru referate generale;*
f) *4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice.*

4. *Descrierea unei tehnici şi în general părţile care nu sînt esenţiale pentru argumentarea lucrării vor fi însemnate pe marginea stîngă cu o linie verticală şi cu menţiunea „literă mică".*

5. *Microfotografiile şi desenele după microscop vor trebui să fie însoţite de indicaţia măririi (se va arăta care desene, grafice, schiţe etc. pot fi micşorate). În cuprinsul textului se va menţiona precis locul unde trebuie introdus tabelul sau desenul.*

6. *Tot materialul grafic (fotografii, desene, schiţe, diagrame) trebuie să fie cît mai redus, limitîndu-se la strictul necesar. Fotografiile vor fi de contrast, desenele precis executate, iar schiţele şi diagramele făcute în tuş. Nu se primesc schiţe sau desene colorate. Pe spatele desenului sau fotografiei se scriu: titlul articolului, numele autorului, numărul de ordine, precum şi menţiunea „sus" şi „jos".*

7. *Materialul grafic şi borderoul se pun într-un plic pe care se notează titlul articolului şi numele autorului şi se anexează la manuscris. Figurile fără legendă sau fără indicaţii în text nu vor fi publicate.*

8. *Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat care să nu depăşească 10 rînduri dactilografiate; nu se vor publica rezumate mai mari. Aceste rezumate urmează să fie traduse în limbile: engleză, franceză, germană şi rusă.*

9. *Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.*

10. *Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorului.*

11. *Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptare sau neacceptare, ori eventual despre necesitatea modificărilor lui.*

EDITURA MEDICALĂ
str. Aristide Briand nr. 7
Bucureşti

SOCIETATEA ŞTIINŢELOR MEDICALE
str. Progresului, nr. 8
raionul „Gh. Gheorghiu-Dej"

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR
1883

SUMMARY

GENERAL REPORTS

Prof. **P. Ionescu Stoian, H. Beral, Elena Demetrescu** — The 9th edition of the U.S.S.R. Pharmacopoeia
Laura Staicovici-Brădişteanu — The position of centropnein in the enzymatic complex of the pancreas

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL RESEARCHES

E. Puşcaru, V. Zotta, Margareta Popescu, Ana Serper, Jana Hociung, Ana Gaşmet and **Rodica Ionescu** — Researches in the N-methyl-piperazine series (III). Nitrobenzoic acids and nicotinic acid derivatives with an eventual cardiovascular action
C. Marcu, P. Gheorghiu, Viorica Bratu, M. Manuchian, Em. Manolescu, D. Dobrescu, P. Gane — — Investigations on the antituberculous activity of certain hydrazones of the thiazole class. I. In vitro investigations on the Koch bacillus
Prof. **I. Oeriu, Maria Agnes Dimitriu** and **I. Crăescu** — Glucosamine obtained from crustacea ; its therapeutical importance
Prof. **A. Teitel, Em. Manolescu, N. Stroescu,** Prof. **M. Vanghelovici, Cătălina Demetrescu** — On the antispastic and antihistaminic action of certain actively substituted hydrazides

TECHNIQUE AND RATIONALIZATION OF WORK

G. Dăianu, Eva Bzduch — Sodium bicarbonate perfusion
C. Săndulescu — History of the word „pharmacy"

NEW RUMANIAN DRUGS

Ergomet, Thrombostop

REVIEWS AND REPORTS

INHALTSANGABE

ALLGEMEINE REFERATE

P. Ionescu-Stoian, H. Beral, Elena Demetrescu — Farmakopoe der UdSSR, IX. Auflage
Laura Staicovici-Brădişteanu — Die Stellung von Centropnein im pankreatischen Fermentkomplex

ORIGINELLE ARBEITEN. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

E. Puşcaru, V. Zotta, Margareta Popescu, Ana Serper, Jana Hociung, Ana Gaşmet and **Rodica Ionescu** — — Untersuchungen der Serie von N-Methyl-Piperazin (III). Abkömmlinge der Nitrobenzoesäuren und der Nikotinsäuren mit eventueller Kreislaufwirkung
C. Marcu, P. Gheorghiu, Viorica Bratu, M. Manuchian, Em. Manolescu, D. Doberscu, P. Gane — Untersuchungen über die antituberkulöse Wirkung gewisser Hydrazone aus der Thiazolklasse. I. Mitteilung. Untersuchungen an Tuberkelbazillen **in vitro**
I. Oeriu, Maria Agnes Dimitriu, I. Crăescu — Darstellung von Glukosamin aus Schalentieren und ihre Bedeutung in der Therapie
A. Teitel, Em. Manolescu, N. Stroescu, M. Vanghelovici, Cătălina Demetrescu — Untersuchung der krampf-lösenden und Antihistaminwirkung gewisser neuer aktiven substituierten Hydrazide

ARBEITSMETHODEN UND RATIONALISIERUNG

Gh. Dăianu, Eva Bzduch — Tropfinufusion mit Natrium bicarbonicum

GESCHICHTE DER PHARMACIE

C. Săndulescu — Geschichte des Wortes „„Pharmacie"

NEUE RUMÄNISCHE MEDIKAMENTE

* * * Ergomet. Thrombostop

BUCHBESPRECHUNGEN

REFERATE

FARMACIA Nr. 2/1962

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag.

Prof. P. Ionescu Stoian, farm. ing. H. Beral, farm. Elena Demetrescu — Farmacopeea U.R.S.S., ediţia a IX-a 65

Farm. Laura Staicovici-Brădişteanu — Poziţia centropneinei în complexul enzimatic pancreatic 77

LUCRĂRI ORIGINALE – CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Conf. E. Puşcaru, dr. V. Zotta, farm. Margareta Popescu, farm. Ana Serper, farm. Jana Hociung, farm. Ana Gaşmet, farm. Rodica Ionescu — Cercetări în seria N-metilpiperazinei (III). Derivaţi ai acizilor nitrobenzoici şi ai acizilor nicotinici cu eventuală acţiune cardiovasculară 81

Conf. C. Marcu, dr. P. Gheorghiu, chim. Viorica Bratu, dr. M. Manuchian, dr. Em. Manolescu, dr. D. Dobrescu, dr. P. Gane — Cercetări privind activitatea antituberculoasă a unor hidrazone din clasa tiazolilor. Nota I. Cercetări *in vitro* asupra bacilului Koch 87

Prof. S. Oeriu, farm. Maria Agnes Dimitriu, ing. chim. I. Crăescu — Obţinerea glucozaminei din crustacee şi importanţa ei în terapeutică . 93

Prof. A. Teitel, dr. Em. Manolescu, dr. V. Stroescu, prof. M. Vanghelovici, chim. Cătălina Demetrescu — Cercetarea acţiunii antispastice şi antihistaminice a unor noi hidrazide substituite active 99

TEHNICA ŞI RAŢIONALIZAREA MUNCII

Farm. Gh. Dăianu, farm. Eva Bzduch — Perfuzie cu bicarbonat de sodiu 107

ISTORIA FARMACIEI

Dr. C. Săndulescu — Istoria cuvîntului „farmacie" 111

NOI MEDICAMENTE ROMÎNEŞTI

* * * Ergomet, Trombostop 117

RECENZII

REFERATE

I. P. 2, c. 38

Lei 6

E 2159

R

REFERALVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil: farm. dr. I. POPA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie: farm. V. STĂNESCU,
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

Farm. col. C. APREOTESEI, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. L. ENESCU (Iaşi), farm. EMILIA FĂINIŞ, farm. Z. FÎRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU-STOIAN, farm. V. IONESCU, prof. L. MARTONFY (Tg. Mureş), prof. AL. MAVRODIN, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, conf. E. PUŞCARU, farm. T. STAN

3

martie 1962

EDITURA MEDICALĂ

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

Стр.

Д. Беделяну — Вопросы фармации на V Международном химическом конгрессе, Москва, 10—16 августа 1961 г. 129
Г. Шпех — К вопросу производства и использования ханиазулена в нашей стране 139

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

К. Попеску, В. Стэнеску, Мариета Биака, Думитра Зубков, Раиса Моточеску, Летиция Лоренц, Надежда Пыслэрашу, Корнелия Фика — Применение тенсиоактивных веществ и новые основы мазей для рецептурных и типизированных препаратов 149
О. Конц, Марчела Георгиу, А. Журачек — Хроматографическое исследование алкакоидов в некоторых видах асонита из Румынской Народной Республики 159
А. Тейтель, П. Георгиу, Виорика Брату, В. Строеску, Ем. Манолеску, М. Вангелович, Кэтэлина Деметреску, П. Гане, А. Попа, Ритта Шварц — О противотуберкулезном эффекте ряда новых замещенных гидразидов из серии α-бензоиламиноцинаммовой кислоты (сообщение 1) 169

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

К. Апреотесей — Определитель для электрофореграмм 175

ИСТОРИЯ ФАРМАЦИИ

К. Беркуш, В. Молин — Новые данные в связи с созданием Бухарестского Ботанического сада 177

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

ARTICLES GENERAUX

Page

D. Bedeleanu — Problèmes de pharmacie au V-e Congrès International de Biochimie, Moscou, 10—16 Aout 1961 129
G. Spech — Contributions à la fabrication et la mise en valeur du chaniazulène dans notre pays 139

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPERIMENTALES

C. Popesco, V. Stănesco, Marieta Biaca, Dumitra Zubcov, Raisa Motocesco, Letiţia Lorenz, Nadejda Pîslăraşu, Cornelia Fica — Applications des substances tensio-actives et nouvelles bases d'onguents pour les préparations magistrales et typisées 149
O. Contz, Marcela Gheorghiu, Al. Juracec — Étude chromatographique des alcaloïdes contenus dans certaines espèces d'aconitum de la République Populaire Roumaine 159
A. Teitel, P. Gheorghiu, Viorica Bratou, V. Stroesco, Em. Manolesco, M. Vanghelovici, Cătălina Demetresco, P. Gane, A. Popa, Ritta Schwartz — À propos de l'activité antituberculeuse de certaines nouvelles hydrazides substituées de la série α-benzoilaminocinnamique (Note I) . 169

TECHNIQUE RATIONALISATION DU TRAVAIL

C. Apreotesei — Déterminateur pour l'électrophorégramme (DEF) 175

HISTOIRE DE LA PHARMACIE

C. Bercuş, V. Molin — Nouvelles données concernant la création du Jardin Botanique de Bucarest 177

REVUE DES LIVRES

ANALYSES

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 3 MARTIE 1962

Probleme de farmacie
La al V-lea congres internațional de biochimie

(Moscova 10—16 august 1961)

Farm. **D. Bedeleanu**

Catedra de biochimie, I.M.F. Cluj

Al V-lea Congres internațional de biochimie de la Moscova, organizat de Societatea de biochimie a U.R.S.S. sub auspiciile Uniunii internaționale de biochimie, în colaborare cu UNESCO și Agenția internațională de energie atomică și-a deschis lucrările printr-o ședință plenară în Palatul sporturilor unde, după salutul oficialităților și o trecere în revistă a realizărilor biochimiei de la congresul precedent, a fost prezentat de către D. E. Green referatul general „Structura și funcțiile particulelor subcelulare". În continuare, lucrările congresului s-au desfășurat în minunata universitate a Moscovei de pe Colinele lui Lenin programînd peste 2 000 de lucrări repartizate în 8 simpozioane și 28 secții care-și desfășurau lucrările simultan într-un număr de 22 amfiteatre.

Cu ocazia congresului a fost organizată și o expoziție internațională de aparatură modernă de biochimie unde pe lîngă U.R.S.S. au prezentat exponate peste 30 firme producătoare din țările tuturor continentelor. La aceasta s-a adăugat și expoziția de cărți de specialitate unde am avut plăcerea să apreciem și cărțile expuse de standul țării noastre.

Prin organizarea perfectă a desfășurării programului pînă în cele mai mici amănunte, prin numărul și calitatea lucrărilor prezentate și prin participarea unui număr de peste 4 000 reprezentanți ai științei din 57 de țări ale lumii, Congresul de biochimie de la Moscova a constituit, așa cum au apreciat toți participanții, un moment istoric deosebit de important în progresul multilateral al biochimiei și în general al științelor biologice.

Pentru cei aproximativ 150 de participanți din țara noastră, care au avut ocazia să ia parte la lucrări în cadrul delegației oficiale a țării sau prin excursiile organizate de S.S.M. și A.S.I.T., Congresul de biochimie de la Moscova a fost un schimb de experiență unic și un izvor nesecat de sarcini și realizări pentru viitor.

Deși în programul congresului nu a figurat o secție specială de *biochimie farmaceutică*, totuși, prin natura și varietatea lucrărilor și discuțiilor și prin *participarea a numeroși formaciști care lucrează în diferitele sectoare ale biochimiei*, au apărut numeroase probleme de prepararea, controlul și acțiunea medicamentului, nemijlocit legate de realizările, dezvoltarea, orientarea și perspectivele sectorului farmaceutic.

O dare de seamă completă asupra întregului material nu poate fi realizată în cadrul unui referat de aceea ne vom limita la o informare generală cu o atenție specială asupra unor probleme noi, apărute în cîmpul de intersecție al biochimiei cu farmacia.

1. *Problema vitaminelor și a nutriției*

În privința formelor active ale vitaminei A în organism, discuțiile din literatură primesc o lămurire în urma studiilor lui P. T. Varandani (U.S.A.) care, urmărind transformările vitaminei A și ale unor derivați (esteri, acidul retinoic, retinalul) marcați cu C^{14} arată existența unui fond metabolic comun acestor substanțe și a unor particularități de transformare organospecifice, condiționate de structura lor chimică. Tulburările biochimice datorite carenței de vitamină A, studiate de A. G. Gasanov (U.R.S.S.) atrag atenția asupra unor modificări enzimatice (catalază, carbon-anhidrază) și ale glutationului, a convertirii glucozei în acid lactic și piruvic, precum și a dereglărilor metabolismului azotat, manifestate prin creșterea azotului rezidual și scăderea conținutului de albumine. K. M. Leutskii semnalează modificări în capacitatea de absorbție a oxigenului și modificarea ciclului glicocolului cu răsunet asupra biosintezei colinei, fosfolipidelor, acizilor nucleici și final a formării proteinelor. Liubovici (Cernăuți) arată localizarea vitaminei A în mitocondrii, care conțin aproape 20% din totalul vitaminei A din celulă și descoperă interesante corelații între esterii glucozofosforici din ficat, creier și retină și manifestările avitaminozei A. Prin cercetările menționate se arată rolul complex al vitaminei A în procesele biochimice din organism și se explică participarea ei la regenerarea tisulară prin integrarea în ciclul biosintezei acizilor nucleici și a proteinelor.

În privința vitaminei D, V. K. Bauman (Riga) prin studiile experimentale pe puiul de găină elucidează efectul acestei vitamine asupra Ca, P și ciclului citric și demonstrează participarea ei în sinteza fosfolipidelor și fosfoproteinelor. Concluzii cu aplicații terapeutice practice rezultă din constatarea că efectele fiziologice ale carenței în vitamină D apar biochimic echivalente cu efectele unui regim alimentar sărac în calciu. Unele aspecte ale rolului vitaminei D sînt precizate și de E. A. Nesterova (Moscova) care, referindu-se la modificările azotului urinar și a diminuării biosintezei ureei și purinelor, vede în aceste dereglări o manifestare a reacției compensatoare a organismului în lipsa efectului reglator al vitaminei D.

În legătură cu vitamina E, J. Green (Anglia) prezintă cercetări asupra unei noi substanțe, acidul tocoferolic, metabolit hidrosolubil al α-tocoferolului izolat inițial din urina de iepure și care se consideră ca forma activă în trecerea la ubichinonă. Această presupunere este fundamentată experimental, deoarece administrarea orală, intravenoasă sau intraperitoneală a unor cantități mici de acid tocoferonic are ca efect creșterea rapidă a ubichinonei. De altfel, un loc important în lucrările pe simpozioane și secții a fost acordat ubichinonei, substanță care prin prove-

nienţă şi structură chimică se interpune între vitamina K şi E, iar prin rolul de coenzimă Q a atras atenţia biochimiştilor, apărînd ca o verigă importantă în procesele de oxidare celulară. Studiul amănunţit prezentat de J. Glover (Anglia) defineşte proprietăţile ubichinonei şi discută posibilitatea biosintezei din acetaţi la nivelul microflorei intestinale.

În privinţa vitaminei B_1, reacţia de oxidare blîndă la tiocrom, de exemplu, prin fericianură în mediu alcalin este cunoscută ca o metodă de dozare înscrisă în diferitele farmacopee. Corespondentul acestei reacţii în organism interesează un sistem enzimatic — tiamindehidrogenaza —, tiocromul format în acest caz fiind considerat ca produsul final al oxidării tiaminei care nu este inclusă în metabolism. Cercetările lui Balaklevski (U.R.S.S.) demonstrează că perfuzarea inimii de broască cu tiocrom produce transformarea acestuia în tiamină (vitamină B_1), dovedind astfel reversibilitatea procesului, cu menţiunea, însă, că acest sens al reacţiei stă sub dependenţa unei enzime diferite de tiamindehidrogenază. Studiind comportarea acestui cuplu enzimatic în condiţiile hipo- şi hipervitaminozelor B_1, autorul relevă importanţa deosebită a acestor procese în metabolismul vitaminei B_1, unele forme de avitaminoză apărînd ca o dereglare a sistemului enzimatic cu devierea spre tiocrom, metabolit inactiv biologic. Date foarte utile asupra metabolismului vitaminei B_1 au fost aduse prin cercetările lui Rozonov (Odesa) care cu ajutorul tiaminei S-marcată precizează formele de depunere a vitaminei în organism ca : di-, tri- şi monofosfat, tiamina liberă, ditiamină şi aminoacizi sulfuraţi şi constată eliminarea excesului administrat prin urină în timp de 6—24 de ore, atît sub formă de tiamină, cît şi ca produşi de degradare.

Prin administrarea separată a produşilor menţionaţi reuşeşte să constate diferenţe în depozitarea în organe şi ţesuturi, care, corelate cu cerinţele terapeuticii, aduc precizări utile în elaborarea unor noi forme farmaceutice de vitamină B_1.

Gassman (Germania) urmăreşte resorbţia şi metabolismul vitaminei B_1 în dependenţă de forma de administrare (oral, i.v., intracecal), atrăgînd atenţia asupra unui ciclu enterohepatic al vitaminei şi al alegerii căilor de administrare potrivite scopului terapeutic urmărit.

Date interesante pentru unităţile producătoare de vitamină B_2 aduce E. László (Ungaria). După cum se ştie această vitamină poate fi obţinută cu ajutorul microorganismului *Eremothecium ashbyi* care produce în mediile de cultură cantităţi atît de mari de riboflavină încît aceasta precipită. Studiul prezentat fixează condiţiile şi compoziţia mediului în scopul măririi productivităţii vitaminei în legătură cu particularităţile metabolice ale microorganismului producător.

Constatările asupra rolului deosebit al vitaminei B_6 în metabolismul sulfului, bazate pe cercetări *in vitro*, sînt retuşate prin lucrările lui G. Wellers (Paris) efectuate *in vivo*, pe şobolani albi, carenţaţi în piridoxină, timp de 40—50 de zile. Lucrarea menţionează că avitaminoza B_6 nu produce modificări pregnante în metabolismul sulfului.

Tot în legătură cu această vitamină, Petrunkina (Leningrad) aduce un exemplu ilustrativ de sinergism de acţiune vitaminică, în raport cu doza. Administrarea a 2 mg/zi piridoxină la omul sănătos sau cu nevroze produce sporirea vitaminei PP şi a codehidrazelor şi are efect favorabil asupra tiaminei şi acidului pantotenic, în timp ce dozele mari — 10 mg/zi — pierd această proprietate. Rezultă din aceste cercetări date utile te-

rapeuticii în concepția existenței practice a unor avitaminoze B complexe care reclamă un tratament adecvat, o singură vitamină fiind insuficientă pentru prevenirea carențelor vitaminice complexe.

În cadrul congresului s-au prezentat multe lucrări în legătură cu vitamina B_{12}. Astfel Areshkina (Moscova), utilizînd glicina C^{14}, constată că pentru încorporarea acesteia în proteinele *E. coli* este necesară vitamina B_{12}, procesul decurge printr-o transformare prealabilă în metionină și includerea finală în proteine. O lămurire în această privință o aduce S. Beck (S.U.A.), care dovedește participarea vitaminei $B_{12}Co^{60}$ în biosinteza DR-nucleotidelor și precizează că vitamina se leagă aproape exclusiv de ribozomi sub formă de glicoproteide la *L. leichmanii,* dar apare în fracțiunea solubilă la *E. coli,* explicînd astfel anumite particularități metabolice diferite ale acestor microorganisme. Cercetările biochimice ale lui S. I. Konopkaite-Rozgene (U.R.S.S.) pledează pentru corelația complexă a diferitelor forme de vitamină B_{12} cu procesele de oxidare fosforilantă în legătură cu biosinteza vitaminei și a acizilor nucleici la *Azobacter,* ajungînd la precizarea importantă că sinteza maximă a vitaminei B_{12} și a acizilor nucleici precede în timp acumularea fosfoproteidelor celulare. A. R. Valdman (Riga), ocupîndu-se de boala *acobaltosis* (tabes), răspîndită la rumegătoarele din R.S.S. Lituaniană, precizează importanța vitaminei B_{12} alimentare și a celei endogene, produse de flora intestinală și arată că administrarea unor antibiotice care protejează colina și metionina de distrugerea microbiană intestinală are ca efect o remarcabilă creștere în greutate a animalelor. Se aduce astfel o valoroasă contribuție în rezolvarea științifică a unei probleme apărute în practica zootehnică și explicarea asocierii atît de frecvente a vitaminei B_{12} cu antibioticele în clinica umană.

Cu studiul vitaminei C s-a ocupat B. C. Guha (Calcuta) care oferă o schemă a biosintezei acidului l-ascorbic plecînd de la d-glicuronlactonă. Aceasta, în prezența glicuronidazei, trece în l-gulonic-lactonă, iar aceasta sub acțiunea gulonoxidazei ajunge la 2-ceto-l-gulonic-lactonă care se transformă spontan în acid ascorbic.

L. Tahepold (Estonia) arată că în avitaminoza C sînt tulburate sinteza glutaminei și procesul amidării proteinelor cerebrale cu apariția aminoacizilor liberi, semnalînd astfel faptul nou al influenței vitaminei C asupra proceselor biochimice din creier, strîns legate de activitatea funcțională a acestuia.

Interesantă pentru farmacie este sinteza preparatului „Galascorbin", complex similar asocierii vitaminei C și P din plante, prezentată de F. Shamrai (Kiev) și recomandarea preparatului pe baza unor ample cercetări biochimice și farmacologice, în hepatitele epidemice și cicatrizarea arsurilor și rănilor

2. *Hormoni*

În legătură cu acțiunea ACTH, F. Antoni (Glasgow) constată creșterea la șobolan a fosfolipidelor, a azotului proteic și, în special, a ARN din microzomi, iar Muriel Feigelson (S.U.A.) arată că administrarea intraperitoneală a corticosteronacetatului stimulează *turnover*-ul ARN din toate componentele subcelulare ale ficatului normal în curs de regenerare, dovedind acest proces prin încorporarea C^{14}-glicinei în proteinele tisulare. În același sens, Afinogenova (Moscova) reușește să sesizeze modificări bio-

chimice diferite sub acțiunea ACTH, corticosteronei, datele prezentate fiind utile în recomandarea acestor agenți terapeutici în clinică. J. J. Barlow (S.U.A.), prin utilizarea diferiților precursori marcați, precizează posibilitatea unei noi căi de sinteză a aldosteronului din acidul mevalonic sau din colesterol, fără a trece prin faza intermediară de corticosteronă, care se deosebește de transformarea progesteron-aldosteron, care necesită ca intermediar corticosterona. Ambele căi metabolice stau sub controlul ACTH care își manifestă și *in vitro* (felii de țesuturi) acțiunea stimulantă.

Kertész (Ungaria) atrage atenția asupra importanței iodului extratiroidian și a acțiunii gușogene a calciului. Interesante pentru practică sînt lucrările lui E. Kolli (Moscova) referitoare la stimularea funcțiilor tiroidei sub influența injecțiilor de cafeină și constatarea că administrarea cronică de cafeină produce modificări în proporția derivatilor iodați, acțiuni mediate de hipofiză.

Brunish (Virginia) prezintă o nouă substanță, producătoare a exoftalmiei (E.P.S. = Exophtalmic-producing-substance), izolată din tiroida animalelor, cu acțiune asupra glandelor lacrimale, mușchiului exorbital, pielii și mușchilor scheletici.

Lucrări asupra timusului au fost prezentate de Șt. Milcu și colaboratorii și A. Potop și colaboratorii (București). Sînt aduse, cu această ocazie, date importante despre acțiunea fracțiunilor lipidice și proteice din timus asupra dezvoltării embrionului de găină și a grefelor de tumori efectuate în oul incubat, cu constatarea efectului inhibitor asupra dezvoltării ponderale și a greutății diferitelor organe. Cercetările biochimice indică modificări în concentrația nucleoproteidelor, proteinelor și lipidelor, care corelate cu datele histochimice pledează pentru existența unui principiu necesar în sinteza proteinelor, în acord cu cunoștințele actuale asupra rolului acestei glande în organism.

Referitor la adrenalină și substanțele similare, M. P. Barts (Ucraina) studiază complexele noradrenalină-proteină a căror formare apare legată de structura proteinei, de ionii de potasiu și sodiu și de starea sistemului nervos. În acest sens, excitarea nervilor simpatici, intensificînd contracțiile cardiace, cresc fixarea noradrenalinei pe proteinele cardiace și permit, pe plan mai larg, explicarea interacțiunii în sistemul nervos autonom prin participarea proteinelor din organele efectoare, urmărind printr-o metodă de fluorescență, care permite diferențierea adrenalinei, noradrenalinei și adrenocromului între ele și de alte produse similare. V. O. Osinskaia (U.R.S.S.) semnalează date utile în legătură cu variațiile catecolaminelor în hipertiroidism, diabet aloxanic și iradierea cu raze X.

În privința hormonilor sexuali, Carl G. Beling (Suedia) prezintă o metodă de separare a estradiolului conjugat prin filtrarea pe *gel* a urinii provenită de la gravide și purificarea prin coloană Sephadex G-25, prezentînd detaliile metodei utilizabile în laboratorul clinic. O metodă ingenioasă de extragere cantitativă a steroid-conjugaților din urină aparține lui Barnett Zumoff (S.U.A.) care adaugă proteine serice urinii și tratează amestecul cu sulfat de amoniu la saturare. Proteinele precipitate se separă, se dizolvă în apă și apoi se îndepărtează cu amestec acetonă-etanol. Solvenții menționați conțin 90% din totalul hormonilor respectivi marcați, existenți inițial în urină. În legătură cu aplicarea hormonilor steroizi anabolici în terapie, Ercoli (Italia) arată că hormonii steroizi cu funcție Δ-(4)-3-cetonică dau prin condensare cu unii alcoli, eteri enolici cu o

activitate superioară produsului inițial în administrarea pe cale orală, dar administrate parenteral sînt lipsiți de activitate. L. M. Makarevici-Galperin (U.R.S.S.) aduce date importante pentru farmacie în privința unor diferențe între activitatea biochimică a estrogenilor naturali, estronul și a unor produși sintetici (sinoestrol și octoestrol). Faptul că estronul nu modifică activitatea amilazei și fosfoglucomutazei, în timp ce preparatele sintetice o reduc încă din ziua următoare administrării, și că activitatea fosforilazei este inhibată de ambele grupe, dar mai accentuat de cele de sinteză, atrage atenția asupra unor diferențe de acțiune la nivel enzimatic între cele două categorii de hormoni. De aceste date ar trebui să se țină seama în prescrierea diferitelor forme de hormoni estrogeni. Tot în privința acțiunii biochimice a hormonilor feminini, V. Scardi (Italia) precizează activitatea inhibantă a esterilor sulfurici și fosforici ai estrogenilor naturali și sintetici asupra glutamicooxalicotransaminazei și kinurenintransaminazei.

Dintre hormonii noi menționăm acela preparat de J. Chauvet (Franța) din neurohipofiza unor vertebrate și care manifestă acțiune vasopresivă și oxitocitică. Compoziția chimică și proprietățile biologice ale produsului purificat prin precipitare cu acid tricloracetic și trecere pe Amberlit XE 64 sînt intermediare între oxitocină și arginin-vasopresină.

3. *Enzime*

Lipaza pancreatică a fost obținută în stare pură de către L. Sarda (Marsilia) prin precipitarea extractului apos de pancreatină de porc cu sulfat de amoniu și acetonă și adsorbția selectivă pe fosfat tricalcic și hidroxid de aluminiu, urmate de electroforeza de zonă la pH 5,25. Produsul obținut prezintă o acțiune exclusivă asupra esterilor emulsionați și nu ai celor solubilizați în apă, sugerînd astfel ideea că lipaza se adsoarbe pe interfața lichidelor pentru a acționa asupra lanțurilor lungi ale substratului și explică în acest sens rolul cunoscut al sărurilor biliare de „activatori naturali“ ai lipolizei duodenale. Rovery M. (Marsilia), obținînd prin fracționare preliminară cu sulfat de amoniu și cromatografiere pe coloană de oximetilceluloză, chimotripsinogenii și tripsinogenul din pancreasul de bou și porc arată că chimotripsinogenii A și B din pancreasul de bou și A din cel de porc posedă un rest *N* terminal de *demicistină* iar tripsinogenul de bou se termină cu fenilalanina. Peptida eliberată prin activarea tripsinogenului de porc este probabil o octopeptidă: Phe (Thr-pro-Asp_4)Lys.

Un interes deosebit a suscitat referatul prezentat de Orekhovici (Moscova) asupra structurii pepsinei. Plecîndu-se de la constatarea că structura terțiară proteică nu modifică activitatea enzimatică se aduc date foarte prețioase teoretice și practice în această privință. Astfel, sub acțiunea încălzirii sau a agenților denaturanți chimici (uree, tiocianat etc.), molecula pepsinei se disociază în doi componenți, de unde rezultă că pepsina naturală nu este unitară, ci este alcătuită din două fragmente distincte. Pentru precizarea naturii componenților s-a separat pepsina pură și s-a trecut prin coloană de dietilaminoceluloză (DEAEC) apoi s-a inactivat la pH 8,6 și final s-a extras cu soluție de ClNa de diferite molarități. S-a obținut astfel din pepsina purificată prima fracțiune, heterogenă, conținînd fosfor și avînd o greutate moleculară de 16 000 și a doua,

unitară, cu greutatea moleculară 20 000 şi prezentînd *N* terminal sub formă de leucină şi alanină. Ambele sînt mai active decît molecula iniţială a pepsinei. Problema deschisă prezintă un interes deosebit în privinţa explicării mecanismului de acţiune al pepsinei şi, în general, în stabilirea corelaţiilor între structura şi activitatea fermenţilor.

Problema principiilor biochimice ale preparatelor enzimatice este dezbătută şi în referatul lui Hiroshi Okazaki, care referindu-se la aplicarea practică a proceselor microbiologice prezintă cîteva aspecte ale industriei enzimatice din Japonia, ca de exemplu producerea glucozei prin amiloglucozidazele din fungi, utilizarea unor enzime cristalizate în prepararea unor produse de interes industrial şi farmaceutic cum ar fi obţinerea acidului L-malic din acid fumaric, a acidului aspartic din acid fumaric, desfacerea acidului glutamic racemic în antipozii biologic activi sau procesul transformării prednisolonului în hidrocortizon, care nu poate fi realizat cu randamente utile prin procedeele chimice obişnuite. Sînt astfel înfăţişate cîteva domenii practice ale industriei enzimatice moderne, bazate pe o fundamentare ştiinţifică biochimică, evidenţiindu-se rolul acestei industrii în progresul actual al producţiei chimice.

4. *Antibiotice*

În privinţa producţiei streptomicinei, L. A. Galanina (U.R.S.S.) semnalează efectul activant al unor substanţe ca inozitolul, vitamina B_{12}, metionina, prolina, care măresc de 3—10 ori randamentul, şi a unor acizi organici (fumaric, malic, lactic), aducînd explicaţiile biochimice ale mecanismului de activare. În legătură cu metabolismul şi modul de acţiune al acestui antibiotic, F. E. Hahn (S.U.A.) semnalează, utilizînd mai multe generaţii de *Escherichia coli*, un efect de inhibare al creşterii prin oprirea sintezei proteinelor în corelaţie cu concentraţia ADN, fenomene care se instalează treptat de la o generaţie la alta.

Explicaţii asupra modului de acţiune al cloramfenicolului sînt aduse prin lucrarea lui Jardeţki în care se precizează că antibioticul opreşte pătrunderea betaleucinei în peptidele microorganismelor, dar nu afectează acest proces la nivelul ficatului şobolanului sau şoarecelui.

Lacharme (Franţa) înregistrează faptul că tetraciclinele blochează parţial geneza proteinelor la fanerogame. Această leziune biochimică primară antrenează tulburări secundare, ca diminuarea tardivă a intensităţii respiraţiei, modificarea concentraţiei acizilor organici, inhibarea clorofilogenezei şi carotinogenezei, precum şi modificări în regimul hidric al celulei, aducînd astfel date referitoare la acţiunea antibioticelor asupra plantelor.

În legătură cu prepararea şi acţiunea unor noi antibiotice, Hastings (Anglia) prezintă unele peniciline cu structură necunoscută şi proprietăţi noi; J. Sumiki (Japonia) vorbeşte despre „Micamicină" similară stafilomicinei; Surikova (Moscova), despre oleandomicină; Y. Sakagami (Japonia), despre „Blasticidină", izolată din *Str. griseocromogenus* cu aplicaţii fungicide în combaterea unor micoze ale orezului, iar M. Herold (Cehoslovacia), despre „Antibiolimfină", amestec de săruri ale antibioticelor alcaline (în special streptomicină şi neomicină) cu polianioni cu moleculă mare, ca: sulfoderivaţii polizaharidelor şi acizii carboxilici polimeri, caracterizate printr-un organotropism pentru sistemul limfatic, stabilind şi raţia optimă între antibiotic şi polianioni.

5 *Metode pentru analiza și controlul medicamentelor biologice*

Sînt în general cunoscute eforturile pentru înlocuirea metodelor biologice de testare a diferitelor medicamente prin metode fizice, fizico-chimice și chimice pentru a deveni astfel accesibile laboratoarelor care nu au posibilitatea efectuării analizelor pe animale, care sînt mai greu de realizat și cer condiții speciale (animale din anumite rase, număr mare de experiențe pentru asigurarea valorilor statistice, regimuri alimentare sau intervenții chirurgicale pretențioase etc.). În acest sens în cadrul congresului au fost prezentate o serie de metode pentru analiza și controlul medicamentelor biologice aplicabile la nivelul laboratoarelor de controlul medicamentelor și chiar a farmaciilor.

Astfel, pentru dozarea vitaminei D, I. M. Garkina (U.R.S.S.) prezintă o metodă cromatografică aplicabilă diferitelor preparate, umorilor și țesuturilor. Se utilizează metoda cromatografică pe hîrtie impregnată în prealabil cu sulfat de amoniu sau fosfat de calciu, irigarea cu eter de petrol-acetonă și localizarea spoturilor în u.v. Petele identificate se decupează, se extrag cu cloroform și se determină colorimetric după metoda clasică cu $SbCl_3$. Pentru dozarea vitaminei D_3, B. Toth (Budapesta) propune o metodă simplificată care constă în adsorbția pe rezine și dozarea cu gliceroldiclorhidrină. Metoda este simplă și rezultatele sînt similare cu acelea obținute prin alte metode, biologice sau chimice.

Este foarte interesantă lucrarea lui R. Wolf (Nancy) care, căutînd să evite erorile și neconcordanțele diagnosticului anemiei biermeriene prin aprecierea tabloului sanguin sau a absorbției intestinale a vitaminei B_{12}, caută să surprindă elementul declanșant al bolii — dispariția factorului intrinsec —, imaginînd în acest sens o metodă ingenioasă : fixarea vitaminei B_{12} cu Co^{60} în peretele intestinal, pe un segment de intestin de cobai *in situ*. Constatarea că în prezența sucului gastric normal nivelul radioactivității este de 7 ori mai mare decît cu sucul biermerianului dovedește din plin importanța și aplicabilitatea practică a acestei metode în diagnosticul anemiei biermeriene și în urmărirea tratamentelor instituite.

În domeniul hormonilor, I. I. Litvin (U.R.S.S.) prezintă o metodă volumetric-catalitică sensibilă, simplă și aplicabilă în serie pentru dozarea iodului în diferite produse biologice, fiind aplicabilă pe cantități de 10 ml sînge sau lapte, 20 ml urină și 500 ml apă. O lucrare strîns legată de farmacie este a lui P. Mennyhárth (Ungaria), care referindu-se la controlul preparatelor tiroidiene arată că acestea se apreciază în diferitele farmacopee prin titrarea iodului după o prealabilă fuziune. Datorită operațiilor legate de fuziunea preparatelor, metodele sînt criticabile. Autorul elimină acest inconvenient propunînd fierberea pe baie de apă cu soluții alcaline, precipitarea tiroxinei și determinarea iodului cu ajutorul NaOCl. Metoda prezintă avantaje și posibilitatea extinderii la diferiții compuși organici cu iod.

F. Stahl (Berlin) propune o metodă de dozare chimică a metaboliților dietilstilbestroldifosfatului prin tratare cu brom și extragerea compușilor colorați cu o soluție de p-nitrofenol în clorură de metilen, iar D. Kochakian (S.U.A.), bazîndu-se pe datele care arată scăderea în urma castrării a enzimelor activante ale aminoacizilor din vezicula seminală, constată, în urma administrării hormonilor masculini (testosteron, testosteron-propionat etc.), restaurarea activității enzimatice, paralel cu creș-

terea concentrației RNA și propune astfel un test biochimic obiectiv pentru aprecierea acțiunii hormonilor sexuali masculini.

Cantități de 1 mg insulină pot fi dozate chimic după metoda propusă de G. Pruner (Italia) care tratează insulina la pH 10 cu fericianură și dozează ferocianura formată cu sulfat de ceriu n/200, rezultatele fiind similare determinărilor biologice.

Dintre enzime, s-a propus o metodă polarografică de determinare a pepsinei de către Zd. Fr. Zazvorka (Cehoslovacia), care a permis și elaborarea unor teorii cu privire la secreția pepsinei și în afară de mucoasa gastrică, fapt important pentru clinică și o metodă chimică de dozare a tripsinei, bazată pe reacția cu p-dimetilaminobenzaldehidă și fotometrare cu filtru S-57 prezentată de către Z. Réday (Ungaria).

În privința determinării valorii biologice a proteinelor se știe că aceasta depinde de numeroși factori endogeni și exogeni în cazul aprecierii pe animale, dar prezintă o constanță reproductibilă prin stabilirea conținutului în aminoacizi, așa după cum arată Wagner (Germania). Pe baza analizei biochimice a aminoacizilor se pot evita valorile diferite ale „constantei proteice" determinate *in vivo* și se poate rezolva problema standardizării acestor valori pe baza dozării aminoacizilor. În același sens vine și lucrarea lui J. A. Campbell (Canada) care propune dozarea lizinei plasmatice ca test al aprecierii obiective a valorii proteinelor sau cercetările lui N. Kremer (Riga) care arată că hidrolizatele proteice normalizează modificările unor indicatori obiectivi (xantinoxidază, succindehidrază, colinoxidază, aminoferaze, peroxidaze etc.), constatate în regimul hipoproteic. Se propun astfel teste obiective, biochimice, pentru aprecierea diferitelor proteine alimentare sau administrate în scop terapeutic.

6. *Plante*

Un articol recent din presa noastră (Gh. Mărășoiu — Muncitorul Sanitar, 1961, nr. 42), atrage atenția asupra faptului că în prezent plantele formează materia primă a peste 30% din medicamentele de pe piața mondială. Prin această prismă putem aprecia mai bine importanța lucrărilor de biochimie a plantelor prezentate la congres. Referatul foarte interesant prezentat de L. Genevois (Franța) asupra ameliorării biochimice a plantelor cultivate sistematizează unele aspecte teoretice și practice ale problemei. Se arată astfel preocuparea alegerii unor varietăți de fructe bogate în vitamină C (genurile *Malus, Prunus, Fragaria, Lycopersicum, Capsicum*), în β-caroteni și carotenoizi provitaminici (*Daucus, Zea*), sau în vitamine din complexul B (*Arachis, Helianthus, Sesam*) precizîndu-se condițiile pentru îmbogățirea în vitamine și conservabilitatea acestora.

Referatul prezintă date interesante și cu aplicabilitate practică referitor la obținerea prin încrucișări sau prin selecție și mutații a unor varietăți noi cu un conținut sporit în proteine de mare valoare biologică. Este ilustrativ exemplul unor cereale, cînd în urma mutațiilor obținute s-a reușit sporirea producției de proteine în decurs de un an de la 503 la 647 kg/hectar, concomitent cu creșterea valorii nutritive în raport cu unii aminoacizi componenți. Probleme asemănătoare a prezentat și A. J. Hermakov, care insistă asupra fundamentării teoretice a selecției în legătură cu compoziția chimică a produselor vegetale.

Tot în cadrul acestei secții s-au prezentat lucrări care au adus contribuții valoroase în privința glicozizilor, alcaloizilor, auxinelor, coloranților antocianici, a rolului microelementelor în dezvoltarea plantelor, cu bolile acestora, cu acidul giberelinic, pectine etc. și constituie un prețios material informativ pentru cei care lucrează în domeniul plantelor medicinale.

Numărul mare, varietatea și calitatea lucrărilor prezentate la secțiile menționate și la celelalte secții (Farmacologie biochimică, Biochimie industrială, Biochimie medicală, a microorganismelor, virusurilor, metode și aparate noi etc.), discuțiile purtate, textul simpozioanelor și a rezultatelor tuturor lucrărilor prezentate (570 de pagini), posibilitatea cunoașterii aparaturii și literaturii moderne de biochimie în cadrul expozițiilor organizate cu acest prilej, vizitarea institutelor de specialitate din Moscova și alte orașe ale U.R.S.S. și posibilitatea schimbului larg de vederi cu specialiștii din aproape toate țările lumii, fac ca Congresul de la Moscova să rămînă pentru participanți un eveniment deosebit de important, un imbold în muncă și constituie un material informativ deosebit de prețios pentru specialiștii din toate ramurile biochimiei

Articol intrat în redacție la 24.XI.1961.

Indicele de clasificare: 577.1 (063) (9)

*Contribuţii la fabricarea şi valorificarea chamazulenei în ţara noastră**

Farm. dr. G. Spech

Laboratorul şi distileria de plante a fabricii NIVEA-Braşov

Chamazulena, un lichid de culoare intens albastră, care se obţine din florile de muşeţel (*Matricaria chamomilla* L.), a fost identificată încă din anul 1926 (21) şi în florile de coada şoricelului (*Achillea millefolium* L.). Substanţa numită se găseşte în aceste flori (20) şi în pelin (*Artemisia absinthium* L.) nu în stare preformată, după cum se ştie, ci sub forma de aşa-numite „prochamazulene" incolore. Transformarea proazulenelor în azulene are loc abia în cursul distilării plantelor cu vapori de apă, prin anumite reacţii de dehidrogenare — decarboxilare a moleculei de proazulenă. Cu alte cuvinte, azulenele din uleiuri eterice distilate cu vapori de apă nu sînt produse de origine iniţial biologică şi nu se găsesc — ca şi sescviterpenele de altfel — preformate în plante (16).

Datorită înrudirii chimice strînse între azulene şi sescviterpenele biciclice în special (23), derivate de la izopren, au putut fi descoperite în cursul anilor foarte multe metode pentru obţinerea de azulene, nu din proazulene naturale, ci din compuşi sescviterpenici diferiţi, pe cale parţial sintetică. Vom da ca exemplu guaiolul uleiului din lemn de guaiac, un alcool sescviterpenic, care poate fi transformat prin dehidrogenare cu sulf sau cu seleniu, într-un sistem biciclic de legături duble conjugate: guaiazulena ($C_{15}H_{18}$), cristalizabilă (p.t. 31,5°).

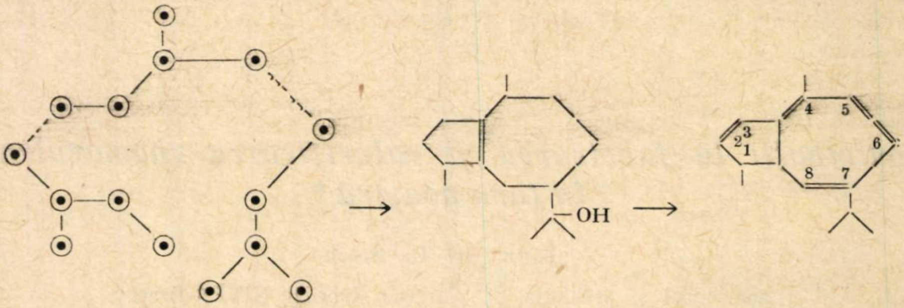
Distribuirea grupelor alchilice laterale în poziţiile 1, 4 şi 7 ale acestui sistem permite să considerăm această azulenă, respectiv precursorul ei hidrogenat, ca derivat dintr-o sescviterpenă alifatică cu 15 atomi de carbon, formată la rîndul ei din înlănţuirea a 3 molecule de izopren (metilbutadien) (6).

---

* Comunicare făcută la S.S.M., Filiala Braşov, Secţia farmacie, în şedinţa din 12.IV.1961.

Ciclizarea, în seria sescviterpenelor poate să ducă la formarea de azulene :

Sescviterpenă alifatică (3 molec. izoprenă) ⟶ *guaiol* ⟶ *guaiazulenă* = 1,4-dimetil-7-izopropilazulenă

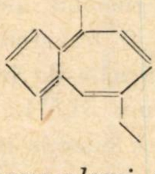


(ciclizare) (dehidrogenare)

Spectrele de absorbție în u.v., care indică pozițiile reciproce ale grupelor cromofore, adică conjugarea lor, sînt folosite pentru descoperirea azulenelor (30), iar spectrele în vizibil permit chiar identificarea unei azulene oarecare prin comparație cu preparatul standard.

Culoarea azulenelor este exclusiv o consecință a nesaturării moleculei ; ea se pierde prin hidrogenare. Azulenele albastre, împreună cu alți componenți galbeni, sînt cauza culorii verzi a multor uleiuri eterice (de exemplu : uleiul de bergamia) (6). Analiza unor probe de uleiuri de mentă hibridizată, de la Feldioara-Brașov, ne-a confirmat acest fapt : două din probe erau colorate în verde, aceste probe de ulei de mentă-hibrid nou au dat reacția azulenei net pozitivă în opoziție cu proba a treia, de ulei gălbui din producția curentă, în care nu am găsit azulenă.

În general, cantitățile de azulenă formate în timpul distilării plantelor cu vapori de apă, sînt foarte mici (22). Cantități mai mari de azulenă, pînă la 10%, se găsesc numai în uleiul de camomilă, de *Achillea* și de *Artemisia*. Toate trei conțin aceeași azulenă identică, care este *chamazulena* sau 1,4-dimetil-7-etilazulenă, un lichid albastru cu formula chimică $C_{14}H_{16}$:



Compușii precursori ai chamazulenei îi găsim în substanțele extractive ale acestor 3 compozite ; doi din ei au putut fi izolați și studiați mai bine (8) :

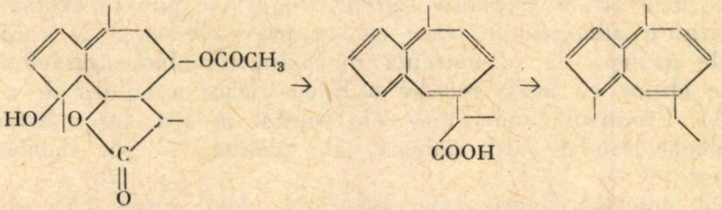
1 *matricina*, care este prochamazulena florilor de *Matricaria chamomilla* L.,

2. *artabsina*, care este una din prochamazulenele florilor și frunzelor din *Artemisia absinthium* L.

Ambele sînt incolore și cristalizabile, avînd același schelet atomic de sescviterpen-γ-lactonă. De aceea ele trec cu ușurință în chamazulenă, în

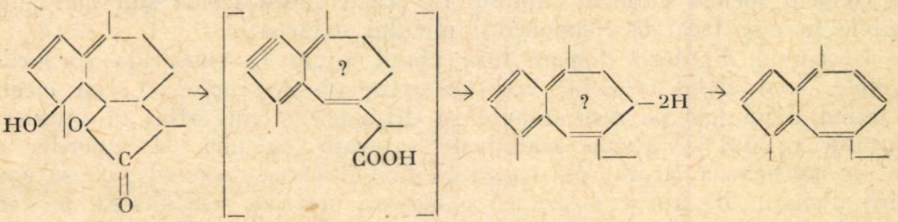
condițiile distilării cu vapori de apă. Situația prochamazulenelor din *Achillea millefolium* L. este analogă (25).

In cursul distilării cu vapori de apă, *matricina* pierde 2 molecule H_2O și una de acid acetic, trecînd întîi în acid chamazulencarbonic (acid 1,4-dimetil-7-metilacetic, p. fuz. 86—88°). Molecula acestui acid are complete toate cele 5 legături duble conjugate, de aceea acidul este albastru. Fiind încălzit la 80—90° el se decarboxilează și se transformă în chamazulenă.



(matricină) (acid chamazulen-carbonic) (chamazulenă)

Artabsina dă, în aceleași condiții, un acid foarte instabil, care se transformă prima dată — tot prin decarboxilare — în dihidrochamazulenă de culoare portocalie (are numai 4 legături duble conjugate!). Această hidrocarbură a fost găsită și în ulei. Fiind foarte instabilă, ea se transformă, prin contactul cu oxigenul din aer, în alte produse polimerizate. precum și în chamazulenă, însă randamentul acesteia este slab în comparație cu cel obținut de la *Matricaria* sau *Achillea.*



(artabsină) (acid instabil) (dihidrochamazulenă) portocalie (chamazulenă)

Mulți autori fac deosebire între „proazulene“ (ex. matricina, artabsina etc.), compuși precursori, care dau azulene de obicei prin simplă distilare cu vapori de apă, și „substanțe azulenogene“ (mai mari ca număr), care distilă, sînt incolore și se transformă în azulene, respectiv în guaiazulenă, mai rar în vetivazulenă, abia prin tratarea uleiului cu agenți chimici (de exemplu: cu sulf, seleniu, iod, Pd- sau Pt-cărbune), adică prin metode parțial sintetice (7).

Accesibile pentru noi sînt, deocamdată, proazulenele — asemănătoare între ele — ale genurilor *Matricaria, Achillea* și *Artemisia,* care dau la distilarea vegetalelor chamazulenă. Toate, afară de absinthina ($C_{15}H_{20}O_3$) (izomeră cu artabsina) și produsul ei de transformare anabsinthina ($C_{15}H_{20}O_3$), trec în chamazulenă în mediu neutru sau slab acid, adică în condițiile distilării cu vapori de apă, respectiv ale distilării (uleiului) în prezența aerului — pe cînd în mediu alcalin sînt relativ stabile.

Preparatele galenice din aceste plante: infuziile, tincturile și extractele conțin, în majoritate, forma de proazulene și nu de azulenă. Acestor proazulene nu le lipsesc totuși proprietăți antiflogistice, specifice chama-

zulenei (28). De asemenea, este permis să deducem (10), că matricina din ceaiul de mușețel este transformată prin sucul gastric acid în chamazulenă.

Azulenele de culoare albastră sînt cele care au acțiune farmacologică antiflogistică și regenerativă, spre deosebire de cele violete (de exemplu: vetivazulena, elemazulena) sau de altă culoare (portocalii). Sînt iritante pentru piele și excluse toate azulenele substituite în poziția 2 (ex. vetivazulena: 4,8-dimetil-2-izopropilazulena) (24).

Proazulenele aflate în plante sau în droguri se pun în evidență destul de ușor printr-o microreacție, care constă în condensarea la cald a unei molecule de azulenă cu o moleculă de p-dimetilaminobenzaldehidă (reactiv-EP). Se obține cu acest reactiv o intensificare a culorii de circa 100 de ori (24). Produsul condensării este solubil în apă, iar substanțele colorante galbene sau de altă culoare, ale plantei, se pot îndepărta prin luare cu eter.

În mod practic, chamazulena, respectiv uleiul eteric care o conține, se prepară cu randamente destul de variabile prin digerarea, urmată de distilare cu vapori de apă, a plantelor. De regulă, o distilare de plante prea rapidă nu este rațională, fiindcă aburul care stă mai puțin timp în materialul vegetal, nu este îndeajuns încărcat cu uleiul eteric (32). Nu vom pierde din vedere faptul că, la distilarea cu vapori de apă, componenții oxigenați ai uleiului, fiind mai solubili în apă — deși au punctul de fierbere mai ridicat — vor trece înaintea hidrocarburilor terpenice lipsite de oxigen (de exemplu: azulenele), a căror punct de fierbere este mai coborît, tocmai datorită faptului că aceste hidrocarburi sînt mai puțin solubile în apă față de componenții uleiului oxigenați.

În cursul distilării dispare întîi uleiul situat la suprafața corpurilor vegetale, apoi uleiul celulelor vegetale apropiate de suprafață; cu încetul se întind distanțele pe care trebuie să difundeze uleiul aflat în interiorul țesutului vegetal și atunci gradul de saturație cu ulei, al vaporilor de apă, se micșorează treptat din cauza piedicilor mereu crescînde, ce se opun ieșirii uleiului. De aici urmează ca o măsură practică, necesitatea de a reduce aburul în cursul distilării, cu scopul de a păstra în distilat un raport apă/ulei convenabil.

Transformarea acidului chamazulen-carbonic, care este precursorul imediat al chamazulenei, are loc destul de încet, de aceea se recomandă pentru *Matricaria* o durată de distilare prelungită la 6 ore (4). Culoarea albastră a uleiului ce distilă, se intensifică treptat în cursul operației. Randamentele cele mai bune în chamazulenă se obțin la un pH 5,2—6, iar la o reacție alcalină ele scad foarte mult. Temperatura distilării este de dorit să fie cît mai ridicată. Se vor trece prin drogă vapori de apă uscați (mai calzi) și astfel se poate scurta durata unei distilări la 2 ore (13).

Din florile, cît și din uleiul de mușețel se obține cel mai bogat randament în azulenă la 10—12 zile de la înflorirea deplină, în opoziție cu randamentul florilor în ulei ca atare, care este maxim chiar la înflorire (33). Se supun distilării numai capitulele florale de mușețel, fără ramuri. În Bulgaria, florile uscate se încarcă în proporție de 1:10 față de volumul alambicului. Pentru a se evacua cît mai bine uleiul distilat, din serpentinul de răcire, se menține temperatura distilatului la 35°, cu intermitențe pînă la 50° (9). Viteza de distilare pe oră este de numai 2% din capacitatea utilă a cazanuuli, prin care se asigură o mai bună separare

de ulei. Durata unei distilări este de 8 ore şi în unele cazuri pînă la 12 ore. Apele de distilare sînt readuse din nou în alambic (cohobate).

Recoltarea *Artemisiei*, plantă care iubeşte vremea caldă, secetoasă şi însorită (Bărăganul), se face în stare complet înflorită, înainte de formarea seminţelor (5). Se lasă la uscat 24 ore, chiar pe cîmp, apoi se culege iarba şi se distilă cu vapori de apă, timp de $2^1/_2$ ore. Randamentul în ulei este de 0.27—0,4%. La fel se recomandă şi distilarea plantei în stare proaspătă (15). Prin distilarea cu vapori de apă se transformă numai artabsina din plantă în chamazulenă, cu un randament de 0,8—1 mg%. Dar dacă iarba se încălzeşte întîi împreună cu leşie NaOH 10%, urmînd după aceea acidularea masei şi distilarea cu vapori, se pot include în scindare, pe lîngă artabsină, şi absintina şi anabsintina, principii amari ai artemisiei, care dau şi ele azulene. Prin acest tratament chimic se obţine din *Artemisia* — dacă nu exclusiv chamazulenă — dar un amestec de derivaţi (dintre care metil- şi etilchamazulenă $C_{15}H_{18}$, respectiv $C_{16}H_{20}$), cu un randament mărit pînă la 0,15—0,25% ; acţiunea fiziologică a acestui amestec corespunde întru totul celei a chamazulenei (27).

Achillea dă cel mai bun randament în ulei şi în substanţe azulenogene către sfîrşitul perioadei de vegetaţie, cînd florile sînt complet dezvoltate (14). Luna septembrie apare deci ca anotimpul cel mai indicat pentru recoltarea plantei. După altă părere (15), randamentul maxim de azulenă se atinge la *Achillea*, cît şi la *Artemisia*, la începutul înfloririi depline. Variaţiile în conţinutul de azulenă, constatate în cursul zilei, nu permit să se tragă concluzii sigure. Deosebiri mai mari între culturile de *Achillea* de un an şi de doi ani nu sînt. Este recomandabil, ca drogul să se compună numai din flori şi din frunze, cu excluderea cotoarelor.

Randamentul mediu de azulenă este, după M. Kucera (15), la *Achillea* de 45—75 mg% şi la *Artemisia* de 40—70 mg%. *Achillea* din culturi de pildă, selecţionată în stadiul de înflorire deplină, a dat în medie 130 mg%, iar cînd nu s-a ţinut seamă de stadiul de înflorire, aceleaşi culturi au dat un randament de numai 50 mg%. Îngrăşarea culturilor nu are influenţă asupra randamentului de azulenă. Nu se recomandă transplantarea achileei de la locul unde creşte ea spontan, pe alt loc unde să se cultive. Autorul consideră uscarea la umbră, la temperatură obişnuită, timp de 7 zile, ca cea mai indicată.

Achillea millefolium culeasă din jurul oraşului Zagreb (Iugoslavia), a dat, după Benzinger (1), următoarele date la analiză (tabelul I).

Tabelul 1

	Inflorescenţe	Frunze	Cotoare	Flori + frunze (minim cerut)
conţinutul în ulei %	0,25	0,076	0,0276	0,15
conţinutul uleiului în azulenă %	20,39 (5,93—35,75)	16,17 (7,11—28,39)	11,14 (5,76—16,98)	7,0
conţinutul în azulenă %, al drogului	0,0515	0,0117	0,00323	0,01

Autorul a determinat conţinutul în azulenă pe cale fotometrică.

Cromatografia pe hîrtie, cu ajutorul reacţiei EP a scos în evidenţă (12) o singură proazulenă la muşeţel şi 3 proazulene diferite şi în pro-

porții variabile, la *Achillea*; dintre aceste 3 proazulene ale achileei una este identică cu proazulena mușețelului.

G. Rácz, de la catedra de Botanică farmaceutică a I.M.F. Tg. Mureș, obține la grădina botanică a institutului cele mai bune rezultate la cultivarea achileei în modul următor (17): semințele cele mai bogate în prochamazulene, provenite de la plante alese cu ajutorul reacției EP, sînt semănate în toamnă. Plantele sînt plivite cît mai puțin posibil. Recoltarea florilor are loc către sfîrșitul perioadei de înfloriri și nu la începutul ei. După recoltare se taie toată partea aeriană a plantei. Plantele vor înflori apoi a doua oară și permit o nouă recoltă în luna septembrie.

Conținutul de prochamazulene este știut că variază la *Achillea* de la o plantă la alta: unele exemplare nu conțin practic nimic, iar la altele conținutul de prochamazulene depășește chiar și valorile maxime ale mușețelului. De aceea, Rácz consideră că prin introducerea unor linii bogate în proazulene, se va obține o producție de chamazulenă, care să depășească pe aceea de la mușețel, socotită în prezent ca cea mai însemnată. Trebuie remarcat că uleiul de *Achillea millefolium* poate să conțină pînă la 50% chamazulenă.

Sinteza proazulenelor în plante este influențată de factorii mediului (19). Ritmul acumulării în cursul zilei variază, valorile maxime fiind obținute dimineața, iar spre seară conținutul în proazulene scade. Nu toate speciile de *Achillea* din flora R.P.R. conțin proazulene (18); acestea au putut fi identificate în *A. millefolium* L., *A. pannonica, A. collina, A. crithmifolia* WK. ș.a., iar lipsa lor s-a constatat în *A. ptarmica* L., *A. tanacetifolia* All. *A. macrophylla* L., *A. grandiflora* Bieb. și în alte specii.

Experiența noastră

Sub aspect industrial, căutăm să tratăm la fabrica NIVEA din Brașov problemele legate de obținerea și valorificarea chamazulenei. Încercărilor obișnuite de laborator le-a urmat în prima etapă (1957) prelucrarea unei cantități de 1 000 kg flori de *Achillea* uscate, la stația de distilare mentă a fabricii, de la Bod. Cazanele acestei instalații, în număr de 8, au o capacitate totală de 6 m^3, fiecare fiind încălzite prin vapori direcți și indirecți (serpentine separate). Plantele se încarcă în niște coșuri cilindrice (diametrul = 1 600, h = 2 000, V = 4 m^3), care se introduc în cazane cu ajutorul unui pod rulant.

Florile au fost distilate în 3 șarje consecutive. Distilarea unei șarje a durat 2½ ore (la mentă durează 1½ ore). După trecerea unor frunți de distilat incolor, apare uleiul albastru, din ce în ce mai închis colorat. Am obținut în total 1 kg de ulei albastru și 2½ kg de un amestec de ulei cu apă (emulsii albastre). În ziua următoare a fost distilată în același cazan, mentă verde. Uleiul acesteia, spălînd pe cel de *Achillea*, aderent pe serpentinul răcitorului, a luat o culoare pronunțat albastră. Cantitatea acestuia (160 kg=un barel), ilustrează puterea de colorare a chamazulenei.

Perioada următoare (1958—1960) a fost consacrată încercărilor clinice și documentărilor din literatură. S-au confirmat pe deplin indicațiile atribuite azulenei în dermatologie, stomatologie, pediatrie și în protecția muncii. O parte din încercări s-a comunicat în cadrul ședințelor S.S.M.-Brașov (2). S-au mai experimentat cu rezultate pozitive unele preparate combinate de azulenă și clorofilină sodică-cuprică.

Preparatul nostru de chamazulenă este lichid, de culoare albastră ca cerneala, destul de vîscos, cu miros plăcut și gust aromat și persistent, fără a fi amar sau înțepător. Este solubil în alcool de 95° și în uleiuri, insolubil în apă. Se păstrează bine, timp de 2—3 ani, în condițiile cunoscute de stocare a uleiurilor eterice.

Acțiunea fiziologică de „regenerare" a uleiului albastru, de mușețel sau de *Achillea*, are caracter complex: este antiflogistică și epitelizantă la un loc și stimulează granulația; aportul azulenei la această acțiune nu se poate defini cu certitudine (8). Preparatele literaturii au, în majoritate, la bază guaiazulena (parțial sintetică), al cărui miros se aseamănă cu cel de naftalină. Noi obținem concentratul de chamazulenă din uleiul albastru, prin îndepărtarea unor componenți ai acestui ulei incolori, inactivi și neplăcut mirositori; astfel, forma de concentrat îmbină proprietățile specifice antiflogistice ale azulenei cu avantajele terapeutice, pe care le oferă un ulei eteric: solubilitate sporită în lipoizi, resorbție accelerată, acțiune în profunzime și totodată toxicitate relativ mică (29). Preparatul nostru beneficiază de acțiunea de ansamblu a complexului natural, care lipsește de regulă în cazul aplicării locale a componenților singulari de un ulei eteric oarecare (3).

De la primele încercări a surprins o acțiune marcată împotriva stomatitelor, a leziunilor mici endobucale, în hemoragii gingivale și paradentite, la care antibioticele sînt rapid inactivate și spălate de secreții bucale. Ne-am decis atunci să promovăm întîi produsele dentifrice — nu cremele cosmetice — cu azulenă. Am dat material de încercări și literatură despre azulenă la Facultatea de stomatologie, Disciplina de stomatologie terapeutică (Prof. dr. A. Nass) și pe baza unui aviz favorabil, a unei caracterizări ca bactericid-antimicotic în protecția rănilor după operații și în tratamentul parodontopatiilor, am lansat în vara anului trecut (1960) primul nostru preparat cu concentrat de chamazulenă: pasta de dinți „Diadent".

O pastă de dinți știm că trebuie să îndepărteze depunerile de pe dinți, să reducă fermentarea, dar să fie inofensivă pentru dinți, pentru gingii, pentru flora microbiană fiziologică a gurii și pentru fermenții bucali (amilaza). În special se apreciază o acțiune selectivă împotriva anumitor bacterii (fuzospirili) și un efect antiflogistic și hiperemizant asupra gingiei. Chamazulena se ridică aici la rangul unui izoremediu, antiseptic, care lasă intacte acțiunile reciproce fiziologice dintre dinți, salivă și mucoasa bucală.

În anul acesta mai persistă unele greutăți la acoperirea din flori de *Achillea*, a necesarului nostru de chamazulenă pentru producția pastei. De aceea am acceptat un ulei de pelin, distilat la I.P.M. Orăștie din *Artemisia absinthium*, cu un randament comunicat de 0,14%. Acest ulei este de culoare brună-cafenie și are un miros specific, camforat, nu tocmai plăcut. Are densitatea $d_{20} = 0{,}904$. Pentru a-l folosi, a fost necesar să-l supunem unei purificări, pe care am obținut-o prin tratare cu eter de petrol; acesta precipită din ulei 7—8% substanțe rezinoide brune ușor friabile după uscare. Ele provin probabil din componenții oxigenați ai uleiului, care se rezinifică în măsură mai mare decît hidrocarburile (azulena). Uleiul debarasat de aceste rezine, pe care-l trecem la rectificare pentru izolarea azulenei, este de culoare verde-oliv, avînd un miros mult mai agreabil în comparație cu uleiul nepurificat.

Metodele literaturii obişnuite pentru dozarea azulenei sînt cele colorimetrice sau fotocolorimetrice, bazate pe aşa-numita „reacţie EP“ o modificare a reacţiei Ehrlich pentru urobilinogenă. Reactivul EP se compune din: acid acetic glacial 50; acid fosforic pur 85%, 5; apă distilată 20; p-dimetilaminobenzaldehidă 0,25. Se dizolvă şi se completează cu apă la 100 ml. Reactivul se păstrează ferit de lumină.

Cu acest reactiv se obţine o intensificare de 100 de ori a culorii albastre a chamazulenei. Produsul colorat, de condensare a moleculei de azulenă cu p-dimetilaminobenzaldehidă, trece din faza uleioasă în cea apoasă. Culoarea obţinută este stabilă pentru un timp determinat, putînd fi comparată cu soluţii etalon, fie de albastru de metilen, fie de ferocianură ferică. Vom indica aici procedeul, care ne-a dat rezultate mulţumitoare la dozarea azulenei din produse cosmetice; procedeul poate fi aplicat la controlul fabricaţiei, cît şi la analiza oricărui produs finit:

200 mg de pastă de dinţi sau cremă, exact cîntărite pe o lamă de microscop, se extrag de 3—4 ori într-un mojar mic, prin triturare cu cca. 5 ml eter de petrol (pisetă). Soluţiile extractive eterice se filtrează cantitativ într-un mic balonaş de sticlă de 60—70 ml. Se distilează eterul de petrol pe baie de apă, iar la reziduu se adaugă cu pipeta 5 ml de reactiv-EP, după care se încălzeşte balonul, agitîndu-l timp de 5 minute în baie de apă clocotită. După răcire se completează volumul lichidului la 5 ml, într-un cilindru mic gradat, clătind balonul cu cîteva gute de acid acetic 50%.

La fel se procedează şi în cazul analizei unei creme, dar pentru îndepărtarea materiei grase topite, se tratează lichidul din balonaş, după răcire, cu eter de petrol de 2—3 ori, înainte de a-l trece la comparare.

Compararea culorii cu soluţia etalon se va face în decurs de cel mult 1 oră, la un instrument comparator adecvat, sau chiar la ochiul liber.

Soluţiile etalon necesare se prepară în 4 concentraţii diferite, dintr-o soluţie apoasă de albastru de metilen (0,1 : 1 000) prin diluare cu apă în modul următor (26):

Doza profilactică de azulenă:

1. Diluţie (1:10) = 0,001% albastru de metilen — limita inferioară.
2. Diluţie (1:5) = 0,002% albastru de metilen — limita superioară.

Doza terapeutică de azulenă:

3. Diluţie (1 : 1) = 0,005% albastru de metilen — limita inferioară.
4. Soluţie nediluată = 0,01% albastru de metilen — limita superioară.

Oricare produs cosmetic cu azulenă o va conţine pe aceasta numai în *doze profilactice*, fiindcă un produs cosmetic este destinat anume pentru uzul zilnic. Limita inferioară a dozei denotă:

10 g de azulenă la 100 kg masă = 0,01% azulenă, la care corespunde, după cum am văzut, 0,001% albastru de metilen.

Prin *doze terapeutice* (curative) se înţeleg dozele cu întrebuinţare limitată în timp, rezervate preparatelor farmaceutice. Aceste preparate vor conţine la limita inferioară:

50 g azulenă la 100 kg masă = 0,05% azulenă, la care corespunde 0,005% albastru de metilen, iar limita superioară a dozei este de 100 g azulenă la 100 kg masă = 0,1% azulenă, căreia îi corespunde 0,01% albastru de metilen.

În anumite condiţii de dispersie şi în prezenţa apei, guaiazulena se transformă prin autooxidare, căpătînd cu timpul o culoare verde-albăstruie

(26). Produsul acestei transformări nu este bine definit; i s-a dat denumirea de „postazulenă" şi, după unii autori (11), ar fi cea mai activă dintre cele 3 forme: proazulenă-azulenă-postazulenă. Un concentrat de chamazulenă astfel transformat, verde şi cu miros foarte agreabil, l-am întîlnit în stare de dispersie hidroalcoolică, în urma ultimei distilări de flori de Achillea, efectuată la Bod în anul trecut. La spălarea instalaţiei cu vapori de alcool a rezultat un lichid hidroalcoolic de culoare iniţial albastră. Apariţia culorii verzi după şedere timp de o lună, a fost favorizată, atît prin prezenţa aerului, cît şi prin starea de dispersie hidroalcoolică destul de stabilă, care nu a condus la separarea uleiului în acest interval de timp. Produsul înverzit l-am izolat prin extracţie cu eter de petrol. Reacţia EP, pe care o dă acest produs, este cu totul normală, albastră, după îndepărtarea cu eter de petrol a componenţilor verzi şi galbeni ai uleiului.

Probe din acest material sînt date în prezent la o clinică universitară de dermatologie pentru experimentare. Continuarea investigaţiilor ar putea eventual să aducă noi aspecte pentru profilaxia sau tratamentul unor iritaţii de piele, mai ales a formelor de microtraumatisme, afecţiuni locale piogene, exanteme, dermatoze pruriginoase, pentru igiena gurii şi îngrijirea părului.

BIBLIOGRAFIE

1. BENZINGER F. — *Acta pharamac. jugosl.*, 1957, nr. 7, p. 49, citat după *Milt. Ber.*, 1958, 5.
2. BOLOGA E., SPECH G. — S.S.M. Braşov, Secţia dermatovenerologie, 14.IV.1960.
3. GATTEFOSSÈ H. M. — *Perfum. Record*, 1955, nr. 45, p. 406, citat după *Milt. Ber.*, 1957, p. 243.
4. GAHLE D. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1956, nr. 96, p. 538, citat după *Milt Ber.*, 1957, p. 77.
5. GUENTHER E. — *Ind. Parfum. Cosmet.*, 1957, nr. 12, p. 198, citat după *Milt. Ber.*, 1958, p. 105.
6. GUENTHER E. — *Essenial Oliss*, N. Y., 1949, nr. 1, p. 33.
7. HAGENSTRÖM U., SCHMERSAHL K. J. (1954), citat după Trebis, *Aeterische Öle, III-a* (1960), 430.
8. HEROUT V. — Parfumerie u. Kosmet., 1959, nr. 40, p. 12—14.
9. IRINCEV I. — *Parfumerie u. Kosmet.*, 1957, nr. 5, p. 263—265.
10. JANISTYN H. O. — *C.*, 1955, p. 6 871.
11. JUNG şi colab. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1952, 215, 549, citat după Kunert G., *Planta medica*, 1957, nr. 1, p. 4—6.
12. KAISER H. şi colab. — *Arch. Pharm.*, 1955, nr. 287, p. 503, citat după *Milt. Ber.*, 1957, nr. 22.
13. KAISER H. şi colab. — *Scientia pharm. (Wien)*, 1956, nr. 24, p. 155, citat după *Milt. Ber.*, 1958, nr. 44.
14. KOŠOVÁ V., PARALOVA M. — *Čsl. Farm., 1954*, nr. 3, p. 228, citat după *Milt. Ber.*, 1957, p. 145.
15. KUČERA M. — *Pharmazie*, 1956, nr. 11, p. 604, citat după *Milt. Ber.*, 1957, p. 236.
16. NAVES Y. R. — *Parfumerie mod.*, 1955, nr. 45, citat după *Milt. Ber.*, 1957, p. 255.
17. RÀCZ G. — Comunicare făcută la S.S.M. Tg. Mureş, la 9.III.1961.
18. RÀCZ-KOTILLA E. — *Revista medicală (Bucureşti)*, 1959, p. 311.
19. RÀCZ-KOTILLA E., RÀCZ G. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1960, p. 621.
20. RUHENAMM-LEWY — *Berl. Ber.*, 1927, nr. 60, p. 2 463, citat după *KLOSA I.* — *Pharm. Zhalle*, 1948, nr. 87, p. 74.
21. RUZICKA L., RUDOLPH E. A. — *Helv. chim. Acta*, 1926, nr. 9, p. 118.
22. SABETAY H. — Vezi *Ber. Schimmel*, 1937, 151, citat după *Milt. Ber.*, 1957, nr. 21.

23. SHERNDAL A. E. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1915, nr. 37, p. 717
24. STAHL E. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1953, nr. 93, p. 197.
25. STAHL E. — *Chem. Ber.*, 1954, nr. 87, p. 202 şi 505, citat după *Milt. Ber.*, 1956, nr. 15.
26. STAHL E. — *Pharm Ztg. (Frankfurt)*, 1957, 102, 287—291, citat după *Parfumèrie u. Kosmet.*, 1957, nr. 38, p. 403.
27. SUCHY M. şi colab. — *Collect. Čsl. chem. Commun*, 1956, nr. 21, p. 477, citat după *Milt. Ber.*, 1957, p. 172.
28. THIEME H. — citat după *Parfumerie u. Kosmet.*, 1957, p. 155.
29. TREIBS W. — *Aeterische Öle*, 1956, vol. I, p. 114 şi 116.
30. TREIBS W. — *Parfumerie u. Kosmet.*, 1957, nr. 38, p. 57.
31. TREIBS W. — *Aeterische Öle*, 1956, vol. I, p. 358.
32. TREIBS W. — *Aeterische Öle* 1956, vol. I, p. 346—353.
33. VANČURA J. *Čsl. Farm.*, 1955, nr. 4, p. 78, citat după *Milt. Ber.*, 1957, nr. 24.

Articol intrat în redacţie la 1.XII.1961

Indicele de clasificare: 615.733.79

*Noi baze de unguente pentru preparatele magistrale și tipizate**

Prof. C. Popescu, farm. V. Stănescu, farm. Marieta Beaca, farm. Dumitra Zubcov, farm. Raisa Motocescu, farm. Letiția Lorenț, farm. Nadejda Pîslărașu, farm. Cornelia Fica

Laboratorul de farmacie galenică al Facultății de farmacie, București

În cadrul preocupării de a îmbunătăți calitatea medicamentelor ne-am propus studierea unei forme farmaceutice de largă utilizare — unguentele. Această clasă de preparate a cunoscut în ultima vreme un progres însemnat, nu numai prin administrarea medicamentelor noi pe această cale, dar mai ales prin introducerea unor noi baze de unguente cu calități mult superioare față de cele clasice.

În lucrarea de față s-a urmărit cercetarea unor baze de unguente-emulsii de tipul ulei în apă (neionică și ionică) și a unei baze hidrosolubile.

1. *Bază de unguent-emulsie U/A, neionică*

Au fost cercetate o serie de formule date din literatură, alături de alte formule concepute de noi urmărindu-se particularitățile acestora. S-a stabilit că emulgatorul tensioactiv cel mai potrivit este tweenul 80 (polioxietilensorbitanmonooleat) care reduce în mod brusc tensiunea superficială și interfacială fiind miscibil cu faza externă (apa) căreia îi mărește viscozitatea. Celelalte tweenuri experimentate, și mai ales tweenul 60, folosit de suplimentul farmacopeei ungare se comportă asemănător, au însă *proprietăți hidrofile* mai reduse, avînd o valoare HLB mai scăzută.

Mai întîi s-a urmărit comportarea amestecurilor de vaselină cu tween 80. Adăugînd 5% tween la vaselină se obține un amestec de consistența vaselinei, omogen, translucid, care încorporează 10% apă. Mărind cantitatea de apă emulsia devine nestabilă, iar la o încorporare de 20% apă se desface complet. Amestecul cu 10% tween încorporează 20% apă dînd o emulsie destul de stabilă, care însă are dezavantajul unei consistențe scăzute (tabelul II).

În unguentele-emulsii faza grasă cuprinde, pe lîngă componentele obișnuite: vaselină, ceară, ulei de parafină și anumiți alcooli superiori, care contribuie, atît la stabilitatea emulsiei, permițînd încorporarea unei cantități mai mari de componente lichide, cît și la îmbunătățirea consistenței.

* Comunicare făcută la Sesiunea științifică I.M.F., București, din noiembrie 1961.

În același timp aceste substanțe dau o structură fină preparatelor care se întind bine pe piele. În acest scop se folosesc mai ales alcoolul cetilic, stearilic și alcoolul cetostearilic.

În experimentările făcute s-a urmărit modul cum influențează aceste substanțe proprietățile vaselinei. Alcoolul cetilic, $CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$, mărește capacitatea vaselinei de a absorbi apa. Cantități de pînă la 3% alcool cetilic fac să crească cantitatea de apă încorporată pînă la dublu față de greutatea amestecului de vaselină cu alcool cetilic (tabelul I). Mărind proporția de alcool cetilic capacitatea de absorbție a apei scade. Alcoolul cetilic nu are proprietățile unui emulgator propriu-zis, astfel că la un anumit raport al componentelor emulsia se desface.

Tabelul I

Încorporarea de apă în amestecurile de vaselină cu alcool cetilic, stearilic și cetostearilic

Componente	Formula numărul																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Alcoholum cetylicum	1	1,5	2	3	4	5	10	15	20	25											
Alcoholum cetostearylicum											1	2	3	4	5						
Alcoholum stearylicum																1	1,5	2	3	4	5
Vaselinum	99	98,5	95	97	96	95	90	85	80	75	99	98	97	96	95	99	98,5	98	97	96	95
Cantitatea de apă încorporată de 100 g bază	130	135	140	200	95	80	48	45	45	44	120	170	180	200	180	130	135	140	195	130	120

Alcoolul stearilic, $CH_3(CH_2)_{16}CH_2OH$, are proprietăți asemănătoare. Asociat cu vaselina contribuie la încorporarea unor cantități apreciabile de apă, ceva mai mari decît alcoolul cetilic (tabelul I).

Alcoolul cetostearilic este un amestec de părți egale de alcool cetilic și stearilic, avînd o comportare asemănătoare cu a componentelor.

Noi ne-am oprit la alcoolul cetilic, este mai avantajos pentru că dă o consistență mai bună, o unctuozitate mai pronunțată unguentelor și este mai ieftin.

Pentru stabilirea cantităților s-a pornit de la 4 constituenți de bază: alcool cetilic, vaselină, ulei de parafină și tween 80. Din tabelul II se poate urmări variația cantităților luate în lucru la experimentare.

Asociind tweenul 80, vaselină și alcool cetilic în diferite proporții (probele 3—8), calitatea unguentului se îmbunătățește din punctul de vedere al încorporării apei, iar consistența crește. La concentrația de 25% alcool cetilic (proba 8), absorbția de apă este de 150%. La adăugarea de 50% apă (atît cît se folosește obișnuit), unguentul este prea consistent și granulos. De aceea, s-a introdus în variantele următoare anumite cantități de ulei de vaselină. Ultima formulă este cea mai potrivită datorită cantității de 10% tween 80 care favorizează obținerea de emulsii stabile și încor-

porarea substanțelor active hidrofobe. Cantitatea de alcool cetilic este suficientă pentru a conferi bazei consistența necesară, o mai mare stabilitate emulsiei formate și a asigura o bună aplicare pe piele a preparatului.

Tabelul II

Asocierea componentelor din unguentul-emulsie U/A neionic în diferite proporții

Componente	Formula numărul									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alcoholum cetylicum	—	—	1	5	10	15	20	25	25	25
Tween 80	5	10	5	5	5	5	5	5	10	10
Parafinum liquidum	—	—	—	—	—	—	—	—	10	20
Vaselinum	95	90	94	90	85	80	75	70	55	45
Cantitatea de apă * încorporată de 100 g bază	10	20	80	80	100	100	125	150	300	300

* Cantitatea de apă s-a adăugat în anumite limite pentru ca preparatele să-și păstreze consistența de unguent.

După o serie de experimentări a diferitelor variante ne-am fixat la următoarea formulă :

Alcoholum cetylicum	25,0
Paraffinum liquidum	20,0
Tween 80	10,0
Vaselinum	45,0

Această bază anhidră este folosită după ce se încorporează o cantitate egală de apă.

Prepararea. Se topește alcoolul cetilic și vaselina într-o capsulă pe baie de apă după care se adaugă parafină lichidă și tweenul 80. În tot acest timp temperatura trebuie să fie de circa 70°. Se transvazează conținutul capsulei într-un mojar încălzit și se amestecă pînă la răcire. Se obține un unguent de consistență bună cu aspect omogen, alb lucios.

La această bază anhidră am determinat punctul de picurare care a fost 44° și pH = 6, apropiat de al pielii.

Hidratarea bazei. S-a cîntărit o cantitate fixă din bază și s-a topit pe baia de apă la circa 70°. De altă parte se încălzește aceeași cantitate de apă la 70° și se adaugă în fir subțire în capsulă, amestecînd. Se transvazează conținutul capsulei într-un mojar încălzit și se amestecă pînă la răcire. Se obține un unguent alb spumos, cu aspect omogen, de consistență potrivită.

Conservare. Pentru conservare s-a adăugat 0,15 % nipagin. Se dizolvă nipaginul într-o cantitate minimă de alcool și se adaugă bazei hidratate.

Probele care au fost conservate fără nipagin se alterează, fiind invadate de microorganisme. După o lună preparatele se pătează și mucegăiesc.

S-a urmărit pierderea cantității de apă la baza hidratată prin conservare în diferite ambalaje ca : borcane bine închise cu dop rodat, cutii de

bachelită și de lemn și borcane descoperite. Probele s-au păstrat la temperatura camerei. În borcanele de sticlă cu dop rodat, după 2 luni se pierde 0,05% apă. O conservare defectuoasă se realizează în cutiile de lemn cînd după 2 luni se pierde circa 30% apă. În cutiile de bachelită după 2 luni se pierde 7% apă.

Conservarea cea mai indicată este în borcane de sticlă cu dop rodat. Se recomandă să se prepare baza anhidră care se va hidrata la nevoie.

2. *Bază de unguent-emulsie U/A anionică*

După studierea agenților tensioactivi anionici și a formulelor respective din literatură, am trecut la experimentarea diferitelor variante de unguente-emulsii în care am folosit ca agent de emulsie laurilsulfatul de sodiu, alături de alcool cetilic, iar ca substanțe grase vaselina și uleiul de vaselină.

Laurilsulfatul de sodiu, $CH_3(CH_2)_{10}CH_2OSO_3Na$, este un agent tensioactiv anionic cu proprietăți de umectant, acționînd ca emulgator mai ales în asociere cu alți agenți tensioactivi. S-a urmărit mai întîi comportarea vaselinei asociată cu laurilsulfat de sodiu, în ceea ce privește absorbția de apă (tabelul III).

Tabelul III

Asocierea componentelor din unguentul-emulsie U/A anionic în diferite proporții

Componente	Formula numărul																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Alcoholum cetylicum	—	—	—	5	10	15	20	25	5	10	15	20	25	5	10	15	20	25
Natrium laurylsulfuricum	1	2	3	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
Paraffinum liquidum	—	—	—	5	10	15	20	25	5	10	15	20	25	5	10	15	20	25
Vaselinum	99	98	97	89	79	69	59	49	88	78	68	58	48	87	77	67	57	47
Cantitatea de apă încorporată de 100 g bază	11	11	15	33	33	43	43	67	33	43	67	150	400	43	67	100	233	400

În probele 1—3 s-a asociat laurilsulfatul de sodiu cu vaselina, obținîndu-se preparate de consistență moale, translucide și neomogene. Acestea încorporează cu greu cantități mici de apă pînă la 10—15%. Încercările de a mări proporția de laurilsulfat de sodiu pînă la 5% duc la preparate cu o consistență mai potrivită, însă cantitatea de apă încorporată nu poate fi mărită și preparatele continuă să aibă un aspect granulos și neomogen.

S-a ajuns astfel la concluzia că este necesar ca, pe lîngă laurilsulfatul de sodiu, să fie prezent și alcoolul cetilic care îmbunătățește proprietățile emulsionante, consistența și omogenitatea bazei. Laurilsulfatul de sodiu și alcoolul cetilic constituie împreună un emulgator complex capabil să formeze emulsia ulei în apă.

În experimentările făcute după formulele indicate în tabelul III am urmărit să stabilim proporția cea mai potrivită a amestecului de emulgatori,

astfel încît la hidratare să obținem emulsii stabile, omogene și de consistență bună.

În formulele 4—8, în care se asociază 1% laurilsulfat de sodiu cu cantități crescînde de alcool cetilic 5—25%, se constată că la hidratarea cu 50% apă se obțin unguente necorespunzătoare din punct de vedere al formării și stabilității emulsiei. În timpul hidratării bazei topite anhidre se obține un amestec fluid care la răcire dă unguente cu tendință de separare. Pentru această proporție de laurilsulfat de sodiu, chiar cantități mari de alcool cetilic nu îmbunătățesc calitățile emulsive ale complexului de emulgatori. Hidratarea cu cantități mai mari de apă, accentuează aspectele negative în ceea ce privește stabilitatea și consistența.

Din experimentările formulelor 9—13 în care am folosit 2% laurilsulfat de sodiu alături de cantități crescînde de alcool cetilic, am obținut preparate calitativ mai bune sub aspectul stabilității emulsiilor la hidratare cu 50% apă. Aceste calități devin mai evidente, cînd se lucrează cu 3% laurilsulfat de sodiu (exemplele 14—18). În acest caz se constată și mai mult importanța unui anumit raport între cei doi emulgatori. Astfel, preparatul obținut după formula 15 care conține numai 10% alcool cetilic, la hidratare cu 50% apă, dă un preparat necorespunzător. Crescînd cantitatea de alcool cetilic la 25% se obține un unguent cu calități superioare pe care îl propunem ca tip de bază de unguent-emulsie ulei în apă anionică. În sfîrșit, am înlocuit o parte din vaselină cu ulei de parafină pentru a da bazei de unguent o consistență potrivită.

Formula bazei anhidre:

Alcoholum cetylicum	25,0
Natrium lauryl sulfuricum	3,0
Vaselinum album	47,0
Paraffinum liquidum	25,0
Aqua destillata	1,2

Preparare. Se topește pe baia de apă la temperatura de 90° alcoolul cetilic, vaselina și uleiul de parafină. Se adaugă laurilsulfatul de sodiu și apa încălzită tot la 90°, agitînd energic. Apa favorizează dispersarea laurilsulfatului de sodiu. Se trece apoi capsula pe sita de azbest și se încălzește timp de 10 minute la 115° pentru îndepărtarea apei și obținerea bazei anhidre. Se ia de pe sită și se amestecă pînă la răcire.

Se obține un unguent alb, omogen și consistent.

La această bază s-a determinat pH care este 6.

Hidratarea bazei. Tehnica a constat din topirea bazei anhidre într-o capsulă pe baia de apă la 90°. Se adaugă treptat o cantitate egală de apă încălzită la aceeași temperatură, se ia capsula de pe baie și se amestecă pînă la răcire. Amestecul fluid se îngroașă treptat pînă se obține un unguent omogen, alb cu o consistență bună și cu aspect spumos de cremă.

Cu cantități mai mici de apă se obțin unguente mai puțin omogene, ușor granuloase și mai greu lavabile, iar cu cantități mai mari de apă deși se obțin unguente omogene, ele sînt spumoase și se pretează mai puțin la încorporarea substanțelor active medicamentoase.

Conservare. Spre deosebire de unguentele-emulsii ulei în apă neionice care se alterează ușor, bazele ce conțin laurilsulfat de sodiu se conservă destul de bine în intervalul de trei luni de la preparare. Pentru mai multă

siguranță se propune să se adauge drept conservant nipaginul 0,15 % care protejează preparatele de invazia microorganismelor. Acesta se amestecă cu baza după o prealabilă dizolvare în cantitatea minimă de alcool.

În continuare s-a urmărit pierderea de apă în aceleași condiții ca și la baza-emulsie U/A neionică.

În borcane de sticlă bine închise, apa pierdută în decurs de 6 luni a fost de circa 0,10 %. O conservare cu totul necorespunzătoare se realizează în cutiile de lemn, cînd la 3 zile de la preparare se remarcă o pierdere de circa 2,5 % apă, la o lună 8 % apă, la 2 luni 13 % apă, iar la 6 luni 25 % apă. De asemenea, conservarea lasă de dorit și în cutiile de bachelită cînd la 3 zile de la preparare se constată o pierdere de 1 % ; la o lună, 4 % ; la 2 luni, 6 %, iar la 6 luni 10 % apă.

Prin conservarea unguentelor în borcane de sticlă care nu au fost perfect închise se pierde o cantitate de apă ceva mai mică decît la conservarea în borcane de bachelită bine închise.

În concluzie, se recomandă prepararea și păstrarea bazei anhidre care se hidratează la nevoie. Preparatele se conservă în vase bine închise, sau tuburi de unguente.

3. *Baze de unguent solubile*

În grupul bazelor de unguent lavabile, alături de bazele-emulsii ulei în apă sînt folosite și bazele de unguent anhidre, solubile în apă.

Pentru obținerea bazelor de unguent solubile care nu irită pielea și se conservă bine, au fost introduși în practică polietilenglicolii, produși de polimerizare ai oxidului de etilen. După gradul de polimerizare, aceștia au o consistență care variază în limite largi.

Pentru obținerea bazelor de unguente se amestecă compuși de consistență solidă (carbowaxuri), cu compuși lichizi în proporții din care să rezulte o bază de consistența vaselinei.

Pentru cercetările noastre, în lucrarea de față, am folosit la obținerea bazei de unguent polietilenglicol 1 500. Acesta este un produs comercial format dintr-un amestec de părți egale de polietilenglicol 300 și polietilenglicol 1 540. Are o consistență ceva mai tare ca a vaselinei (punct de topire 38—41°). Pentru a-l face apt de a fi folosit la încorporarea substanțelor medicamentoase pe care ne-am propus să le studiem, am micșorat consistența acestui produs prin adaos de propilenglicol. După o serie de tatonări, ne-am oprit la următoarea formulă :

Polietilenglicol 1 500	85,0 ;
Propilenglicol	15,0.

Preparare. Se amestecă la rece cei doi produși în proporția arătată. Această preparare la rece este indicată datorită proprietăților de tixotropie pe care le prezintă amestecurile de polietilenglicoli.

Încercări asemănătoare am făcut și prin amestecarea polietilenglicolului 1 500 cu glicerină. Se obține, de asemenea, un amestec omogen, dar care se pretează mai puțin la încorporarea substanțelor medicamentoase studiate.

Preparatul obținut după formula de mai sus este un unguent alb translucid, cu aspect sidefiu, cu o consistență asemănătoare vaselinei, ce se întinde ușor pe piele și se îndepărtează prin spălare cu apă, fiind mai avantajos decît alte baze de acest tip : unguentul de glicerină sau unele geluri.

Conservare. Polietilenglicolii au proprietatea de a fi higroscopici, de aceea se impune ca unguentele preparate cu această bază să fie conservate în borcane bine închise ferite de contactul cu aerul, nici într-un caz în cutii de lemn.

Preparatele nu sînt atacate de microorganisme.

Această bază se folosește pentru medicamente sensibile în prezența apei. Pe de altă parte se pot încorpora și medicamente sub formă de soluții deoarece această bază asigură o bună penetrabilitate și nu sensibilizează pielea. În astfel de cazuri cînd procentul de apă depășește 5, baza cu poletilenglicoli poate fi modificată prin adaos de alcool cetilic 5%, ceară Lanette 5%, span 40 etc., cînd cantitatea de apă încorporată poate crește pînă la 24%.

Încorporarea substanțelor active în bazele de unguent

În bazele studiate au fost încorporate o serie de substanțe active și au fost urmărite condițiile tehnice de preparare și conservare în timp. S-au folosit bazele-emulsii hidratate cu o cantitate egală de apă, iar cele solubile, anhidre.

Sulful 3% a fost încorporat în cele trei tipuri de baze, fără să prezinte particularități deosebite la preparare și conservare.

Nitrofuranul 0,2% și vioformul 3% s-au încorporat fără dificultate în baza-emulsie anionică și în baza solubilă și s-au conservat bine, iar în baza-emulsie neionică au avut tendința de înmuiere și de spumificare în timp.

Sulfatiazolul este incompatibil cu baza solubilă, dar poate fi încorporat cu bune rezultate în celelalte baze.

Crisarobina, care a fost încorporată în unguente în proporție de 1%, a prezentat unele dificultăți. Substanța în contact cu aerul se colorează din galben în brun. În prezența apei și a aerului această oxidare este mai rapidă și mai evidentă. Crisarobina încorporată în toate cele trei tipuri de baze a prezentat o conservare necorespunzătoare. La cîteva ore de la preparare probele s-au închis la culoare la suprafața de contact cu aerul. Colorația s-a intensificat în timp, ajungînd pînă la roșu violaceu și a pătruns în toată masa unguentului. Probele păstrate la întuneric s-au comportat la fel.

Pentru a proteja crisarobina de oxidare, în bazele-emulsii s-a dizolvat în apa folosită la hidratare 0,10 g % sulfit acid de sodiu. Prin această metodă colorarea probelor a fost întîrziată, ea începînd să se producă la circa o lună de la preparare și în măsură mult mai mică. Baza cu polietilenglicoli nu s-a pretat la încorporarea crisarobinei.

Fenerganul 2% a prezentat, de asemenea, dificultăți la încorporarea în bazele de unguente. Chiar substanța ca atare în prezența aerului și umidității se colorează în albastru. Fenerganul încorporat în baza-emulsie neionică se colorează imediat după preparare în roz, colorație ce se intensifică, trecînd prin violaceu spre albastru. În baza-emulsie anionică fenerganul s-a conservat bine în intervalul de două săptămîni, apoi probele au început să se coloreze în albastru, în special cele păstrate la lumină. Baza solubilă nu s-a pretat la încorporarea fenerganului, ea colorîndu-se în albastru, imediat după preparare.

Acidul salicilic 5% și amestecul de acid salicilic și benzoic cîte 3% au avut în toate cazurile tendința de a înmuia bazele, totuși acestea au avut o consistență care a permis folosirea lor în dermatologie.

Ihtiolul, în proporție de 5%, s-a dispersat uniform în baza neionică și cea solubilă, lucru pe care l-am constatat și prin urmărirea omogenității la microscop.

Gudronul mineral, în proporție de 5%, s-a încorporat bine în baza-emulsie neionică și în baza solubilă. Dispersarea, urmărită la microscop, a fost corespunzătoare. În baza-emulsie anionică se încorporează bine, totuși prin conservare unguentul devine moale formîndu-se bule de aer în toată masa.

Uleiul de cadin 20% prezintă dificultăți la încorporare, atît din cauza nemiscibilității sale cu apa, cît și proporției mari în care este prescris. În baza-emulsie neionică, uleiul de cadin s-a dispersat în mod satisfăcător, acest lucru explicîndu-se prin prezența agentului tensioactiv neionic. Totuși după circa 10 zile de la preparare, are tendința de separare, probabil datorită prezenței apei din baze. În orice caz se obțin rezultate mai bune în baza hidratată cu 25% apă, față de cea cu 50% apă. În baza-emulsie anionică se obțin rezultate cu totul nesatisfăcătoare. Această bază nu permite dispersarea uleiului de cadin prin oricare din artificiile de tehnică folosite. În baza solubilă, uleiul de cadin se dispersează însă fără nici o greutate. În acest caz se obține un unguent omogen care se conservă bine.

În urma experimentărilor s-au observat, în unele cazuri, incompatibilități între substanțele active și bazele de unguent:

— baza-emulsie neionică a fost incompatibilă cu nitrofuranul, vioformul, crisarobina și fenerganul;

— baza-emulsie anionică cu ihtiolul, uleiul de cadin și gudronul mineral;

— baza solubilă cu crisarobina, fenerganul și sulfamidele cu nucleu tiazolic.

Concluzii

Au fost studiate trei tipuri noi de baze de unguent care sînt superioare față de bazele clasice datorită asigurării unei acțiuni terapeutice optime și rapide a medicamentelor încorporate, sînt bine tolerate de piele și se spală ușor cu apa, fiind comode pentru bolnavi. Aceste baze pot să încorporeze un mare număr de substanțe active folosite curent în dermatologie, cărora le conferă o eficacitate sporită.

Pentru aceste motive se propune introducerea bazelor-emulsii ulei în apă în noua farmacopee.

De asemenea, se propune ca industria de stat să folosească baza-emulsie neionică pentru sulfamide, antiseptice, gudroane, ihtiol; baza-emulsie anionică pentru sulfamide, acid salicilic și benzoic; baza solubilă anhidră pentru nitrofuran, vioform, gudroane și ulei de cadin.

BIBLIOGRAFIE

1. BENTNER W., STEIGER K. — *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1958, nr. 17, p. 313—322.
2. * * * — Comentar la Farmacopeea Germană, ed. a VI-a, 1959, p. 420.
3. ELÖ S. — *Pharmazie*, 1958, nr. 12, p. 757—9.

4. * * * — Farmacopeea americană, ed. a XVI-a, 1960, p. 224.
5. * * * — Farmacopeea engleză, 1958, p. 270.
6. * * * — Farmacopeea romînă, ed. a VII-a, 1956, p. 657, 660.
7. * * * — Farmacopeea sovietică, ed. a IX-a, 1961, p. 608—610.
8. HORSCH W. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1959, nr. 28, p. 673.
9. KOLSTAD și LEE — *J. Amer. Pharm. Assoc., Ed. Scient.*, 1955, nr. 1, p. 5.
10. KUN E., SZABÓ — *Gyogyszéreszet*, 1959, nr. 9, p. 325.
11. KROWEZYNSKI LESZEK — *Farmacja Polska*, 1959, nr. 12, p. 213—215.
12. PANDULA EGON — *Gyogyszerészet*, 1959, p. 512.
13. POPESCU C. și colab. — *Farmacia (București)*, 1960, nr. 7, p. 507—519.
14. * * * — Suplimentul la Farmacopeea ungară, ed. a V-a, 1958, p. 164.
15. * * * — Remington's Practice of pharmacy, 1956, p. 339—343.

Articol intrat în redacție la 28.XI.1961.

Indice de clasificare: 615.415.7

REFERATE

ASUPRA DOZĂRII NITRATULUI DE NAFTAZOLINĂ ÎN MEDICAMENTE PRIN SPECTROFOTOMETRIA ÎN ULTRAVIOLET ȘI ÎN VIZIBIL, **D. Halot**, Ann. pharm. franç., 1961, vol. XIX, nr. 7—8, p. 483—493.

S-a studiat dozarea nitratului de naftazolină ca atare, în soluție simplă cît și în cîteva forme farmaceutice, aplicînd spectrofotometria în ultraviolet și în vizibil, la 281 mμ (cuva 1 cm). Cele mai bune rezultate se obțin cu substanța activă în soluție simplă.

În cazul supozitoarelor cu unt de cacao, excipientul este extras cu ajutorul eterului de petrol, iar reziduul rămas, constituit din substanța activă se dizolvă în alcool etilic și se supune dozării.

În cazul soluțiilor compuse trebuie să se țină seama de prezența celorlalți componenți. Pentru separarea naftazolinei, soluția se alcalinizează și se extrage cu cloroform. După îndepărtarea cloroformului, reziduul se dizolvă în alcool.

Dacă în soluțiile compuse se găsesc cloramfenicol și p-hidroxibenzoat de metil (nipagin), aceștia sînt îndepărtați printr-o extracție cu acetat de etil.

Curba de absorbție-concentrație se supune legii Lambert-Beer în domeniul concentrațiilor utilizate (5—25 mg la litru în alcool etilic).

Autoarea arată că naftazolina este stabilă în mediu acid chiar la încălzire. Din contră, prin încălzire în soluție apoasă sau alcalină, ea hidrolizează, conducînd în prima fază la naftilacetiletilendiamină, și în faza următoare la acid naftilacetic și etilendiamină.

Explică unele rezultate mai mari pe care le obține, arătînd că acidul naftilacetic, care rezultă, are o absorbție relativ mai ridicată, ceea ce duce la o mărire a densității optice.

I. Popa

NOTĂ ASUPRA BARBITURICELOR SOLUBILE ÎN AMESTEC, **G. Smith**, Pharm. J., 25 nov., 1961.

Este cunoscut faptul că derivații barbiturici sub formă de sare sodică sînt precipitați din soluțiile lor de către acizi și siropuri acide.

Lucrarea cuprinde o privire de ansamblu asupra incompatibilităților acestor produși în amestecuri. Multe dintre manuale menționează incompatibilitatea barbituricelor solubile cu săruri de amoniu acide și cu cloralul hidrat. În cazul sărurilor de amoniu acide se eliberează amoniacul și precipită barbituricul, iar cu cloralul hidrat se formează cloroform și precipitare de barbituric. Majoritatea incompatibilităților acestor derivați so-

lubili sînt atribuite reacției acid-bază. Precipitarea are loc și cînd proporția de barbituric ca acid liber (neionizabil) depășește coeficientul său de solubilitate. Solubilitatea lor este în funcție și de pH soluției.

În lucrare sînt date exemple de formule magistrale și tabele cuprinzînd pH la care are loc precipitarea derivatului barbituric respectiv (fenobarbital, amilobarbital) în funcție și de cantitatea lor.

Precipitatele formate între soluțiile derivaților sodici și sărurile bazelor slabe pot fi atribuite în mod obișnuit scăderii pH. Ca exemple de incompatibilitate sînt date reacțiile dintre fenobarbitalul sodic și clorura de calciu, sulfatul de magneziu și fosfatul de codeină; precipitatele se datoresc formării complecșilor nedisociați ai bazei slabe cu fenobarbitalul. Soluțiile conținînd barbiturice solubile trebuie să fie preparate proaspăt, căci prin conservare are loc o hidroliză cu formare de feniletilacetiluree.

Într-un alt tabel sînt cuprinse o serie de substanțe care sînt incompatibile cu soluțiile derivaților sodici ai barbituricelor. La prepararea unor astfel de soluții trebuie să se țină seamă, atît de pH soluției, cît și de cantitatea de barbituric pentru a evita incompatibilitatea.

Pentru înlăturarea acestora sînt propuse patru metode: 1) ajustarea pH amestecului; 2) diluarea amestecului; 3) adăugarea de solvenți și 4) folosirea agenților de suspensie.

Ajustarea pH se poate face cu NaOH sau Na_2CO_3, folosind hîrtia indicatoare de pH (în farmacie). Trebuie să se țină seama și de comportarea celorlalți ingredienți din formulă.

Diluarea, uneori, dublînd cantitatea de apă, poate fi utilă în sensul dizolvării barbituricului.

Adăugarea de solvenți. Se folosesc, pentru mărirea solubilității barbituricelor, solvenți ca alcool (30%), glicerină și propilenglicol (35%) în amestec cu apa. În astfel de cazuri se va ține seamă de ceilalți ingredienți.

Agenți de suspensie. Suspensiile de barbiturice sînt mult mai stabile decît soluțiile derivaților sodici care hidrolizează repede în mediu alcalin. Au fost încercate în laborator guma tragacanta, metilceluloza și carboximetilceluloza sodică. Aceasta din urmă este incompatibilă cu ionii metalelor grele.

I. Popa

Studiul cromatografic al alcaloizilor din unele specii de Aconitum *din Republica Populară Romînă*

Farm. ing. **O. Contz**, farm. **Marcela Gheorghiu**, dr. **Al. Iuracec**
Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Speciile genului *Aconitum*, denumit popular omag, au fost utilizate încă din antichitate ca medicament sau ca otravă, datorită alcaloizilor pe care îi conțin.

Cel mai cunoscut și utilizat din acești alcaloizi este aconitina care se găsește în mai multe specii, dintre care *A. napellus*, *A. zongoricum*, *A. karacolicum*, *A. stoerkianum* și *A. valiegatum* sînt oficinale în prezent.

Aconitina este un alcaloid de tip ester, care se dedublează prin hidroliză, în acid acetic și benzoilaconină, iar aceasta în acid benzoic și aconină (9). Benzoilaconina și aconina fiind mai puțin active decît aconitina, prezența lor în plantă atrage după sine o scădere a activității sale.

Lucrările din literatură nu precizează dacă dedublarea aconitinei are loc numai la conservarea drogului sau și în planta proaspătă.

În lucrarea de față ne-am propus, în vederea înscrierii în Farmacopeea Romînă ediția a VIII-a, să identificăm cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie aconitina, benzoilaconina și aconina în speciile *A. callibotryon* Rchb., *A. romanicum* Wol., *A. tauricum* Wulf., *A. toxicum* Rchb., *A. vulparia* Rchb. și *A. lycoctonum* L. care cresc la noi în țară.

La separarea cromatografică a aconitinei și a alcaloizilor din aconit s-au utilizat în majoritatea cazurilor sisteme de dizolvanți polari (2—4, 6, 7, 10).

Reichelt (11) și Macek (5) sînt primii care au utilizat sisteme de dizolvanți nepolari la separarea aconitinei de alți alcaloizi.

În cercetările noastre am utilizat sistemele de dizolvanți polari notate de noi cu D_1 și D_2, folosite de Mathis și Duquenois (6) și un sistem de dizolvanți nepolari D_3, asemănător celor folosite de Reichelt (11) și Macek (5).

Tehnicii de lucru cu sistemul D_3 i-am adus următoarele modificări:

— am înlocuit cu acetonă alcoolul etilic utilizat pentru diluarea formamidei;

— am uscat la etuvă hîrtia îmbibată cu formamidă în întregime, în loc de a o usca între 2 hîrtii de filtru;

— am înlocuit tehnica de irigare descendentă cu cea ascendentă.

Ca tehnică de lucru am aplicat 2 procedee:

I. Pentru identificarea aconitinei și aconinei am comparat cromatogramele efectuate cu sistemele D_1, D_2 și D_3 ale extractelor totale de alcaloizi alături de substanțele martor.

II. Pentru identificarea benzoilaconinei am recromatografiat unele fracțiuni eluate din cromatograma unui extract total de alcaloizi, cu ajutorul altui sistem de dizolvanți decît acela în care s-a obținut cromatograma de bază.

Extractele totale de alcaloizi au fost obținute din probe de *A. callibotryon* Rchb., *A. romanicum* Wol., *A. tauricum* Wulf. (secția *Napellus*), *A. toxicum* Rchb. (secția *Cammarum*), *A. lycoctonum* L. și *A. vulparia* Rchb. (secția *Lycoctonum*) recoltate între anii 1957—1959 din regiunile Bacău, Brașov, Hunedoara, Mureș-Autonomă Maghiară și Suceava.

Tabelul I

Nr	Specia	Sistemul			Locul de recoltare	Data
		D_1	D_2	D_3		
1	*A. callibotryion*	+	—	—	Gura Pietroasei, regiunea Suceava	IX/1957
2	,,	—	—	+	Idem	V/ 958
3	,,	+	+	+	Idem	X/1958
4	,,	—	—	+	Idem	IV/1959
5	,,	—	—	+	Munții Retezat, regiunea Hunedoara	X/1958
6	*A. tauricum*	+	—	—	Gura Pietroasei, regiunea Suceava	X/1957,
7	,,	—	—	+	Idem	V/1958
9	,,	+	+	+	Idem	X/1958
8	,,	—	—	+	Idem	IV/1959
10	,,	+	—	—	Lunca Gîștii, regiunea Suceava	IX/1957
11	,,	—	—	—	Lunca Gîștii regiunea Suceava	V/1958
12	,,	+	—	—	Holdița, regiunea Suceava	X/1957
13	,,	—	+	+	Idem	X/1958
14	,,	—	—	+	Vatra Dornei, regiunea Suceava	V/1958
15	,,	+	+	+	Idem	X/1958
16	,,	—	—	+	Idem	IV/1959
17	,,	—	—	+	Iacobeni, regiunea Suceava	V/1958
18	,,	+	—	—	Bicazul Moldovenesc regiunea Bacău	IX/1956
19	,,	+	—	+	Idem	IX/1957
20	*A. romanicum*	+	—	—	Pojorîta, regiunea Suceava	IX/1957
21	,,	—	—	+	Idem	V/1958
22	,,	+	+	+	Idem	IX/1958
23	,,	—	—	+	Idem	IV/1959
24	*A. toxicum*	+	+	+	Borsec, regiunea Mureș-Autonomă Maghiară	X/1957
25	,,	+	+	+	Cristianul Mare, regiunea Brașov	IX/1957
26	*A. lycoctonum*	—	+	+	Munții Retezat, regiunea Hunedoara	X/1958
27	*A. vulparia*	+	+	+	Cristianul Mare, regiunea Brașov	IX/1957

La prepararea extractelor totale de alcaloizi obținute din speciile *A. callybotryon* Rchb., *A. romanicum* Wol. și *A. tauricum* Wulf. am utilizat tubere proaspete, tubere păstrate 15 zile la +4° și tubere uscate la 60°, iar pentru extractele totale obținute din speciile *A. toxicum* Rchb., *A. lycoctonum* L. și *A. vulparia* Rchb. am utilizat numai planta uscată la 60°.

Extractele totale de alcaloizi obținute din tuberele proaspete și din cele păstrate 15 zile la +4° au fost cromatografiate numai cu sistemul D_3.

Pentru soluțiile de substanțe martor am utilizat aconitina Merck și benzoilaconina și aconina obținute de noi după indicațiile din literatură

(6), dizolvate în alcool pentru sistemele D_1 și D_2 și în cloroform pentru sistemul D_3.

Am urmărit stabilitatea în timp a soluțiilor alcoolice și cloroformice de aconitină efectuînd cromatograme, cu ajutorul sistemului D_3 din soluții proaspete sau păstrate 3 săptămîni în condiții de laborator.

Pentru cromatograme am folosit hîrtia Whatman nr. 1, iar pentru developarea spoturilor am utilizat reactivul Draggendorf modificat de Macheboeuf și Munier (8).

Partea experimentală

1. *Prepararea extractelor totale de alcaloizi.* 3 g tubere proaspete mărunțite sau 1 g tubere uscate, fin pulverizate, se alcalinizează cu 1 ml amoniac soluție 10% și se extrag de 3 ori cîte 10 ml cloroform. Extractele cloroformice se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă la sec pe baia de apă.

2. *Prepararea soluțiilor pentru cromatografie.* Se dizolvă reziduurile obținute la punctul 1 în 0,5 ml alcool de 96° (soluție A) sau în 0,5 ml cloroform (soluție B).

3. *Prepararea soluțiilor de substanțe martor.* Se dizolvă 5 mg aconitină Merck, p.t. 204°, în 1 ml alcool de 96° pentru sistemele D_1 și D_2 și în 1 ml cloroform pentru sistemul D_3. Se dizolvă benzoilaconina și aconina obținute de noi din cîte 10 mg aconitină Merck, după metoda indicată de Mathis și Duquenois (6), în cîte 0,5 ml alcool sau cloroform după cum se lucrează cu sistemele D_1 și D_2, respectiv cu sistemul D_3.

4. *Compararea cromatogramelor efectuate cu sistemul D_1, D_2 și D_3 a extractelor totale de alcaloizi alături de substanțe martor.* În sistemul D_1. Se aplică tehnica lui Mathis și Duquenois (6), folosind pentru irigarea hîrtiei sistemul de dizolvanți constituit din apă 100 ml, carbonat de sodiu 1 g, butanol 11 ml. Pe benzi de hîrtie Whatman nr. 1, 24×7 cm se picură la start, la punctele de depunere a soluțiilor, 1 sau 2 picături de carbonat de sodiu soluție 1%. După uscarea hîrtiei se picură 10—30 µl din soluția A de extracte totale și cîte 10 µl din soluțiile alcoolice de aconitină, benzoilaconină și aconină. Se irigă timp de 3 ore, prin tehnica ascendentă, la o temperatură de 21—23°, după care se developează cromatogramele uscate în prealabil, cu ajutorul reactivului Draggendorff modificat (8).

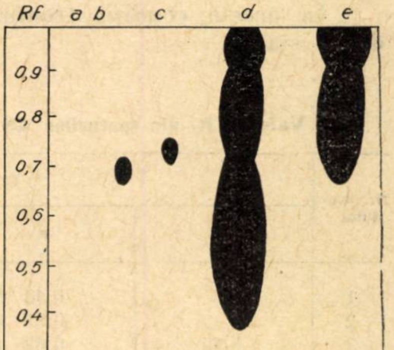


Fig. 1. — Cromatogramele în sistemul D_1 al extractelor totale de alcaloizi:
a — aconitină Merck ; *b* — benzoilaconină ; *c* — aconină ; *d* — *A.callibotryon* Rchb., probele 1, 3 : *A.tauricum* Wulf., probele 6, 8, 10, 13, 15, 18 ; *A.romanicum* Wol., probele 19—21 ; *e* — *A.toxicum* Rchb., probele 24—25 ; *A.vulparia* Rchb., proba 27.

În aceste condiții frontul solventului se ridică pînă la 19 cm de la start.

Examinînd fig. 1 se constată :

— aconitina Merck rămîne la start, benzoilaconina are R_f 0,70 și aconina R_f 0,71, găsindu-se la 5 cm sub frontul dizolvantului, ceea ce confirmă datele din literatură (6) ;

— benzoilaconina și aconina obținute de noi prezintă urme de aconitină;

— extractele totale de alcaloizi obținute din speciile *A. callibotryon* Rchb., *A. tauricum* Wulf., *A. romanicum* Wol. prezintă cromatograme asemănătoare indicînd posibilitatea prezenței în plantă a aconitinei însoțită de cel puțin 3 alcaloizi;

— extractele totale din speciile *A. toxicum* Rchb. și *A. lycoctonum* L. prezintă cromatograme asemănătoare care arată că aceste specii nu conțin aconitină, dar că este posibilă prezența a cel puțin 2 alcaloizi cu R_f apropiat de al benzoilaconinei;

— benzoilaconina și aconina nu s-au separat complet cu ajutorul sistemului de dizolvanți D_1, motiv pentru care nu se poate preciza prezența acestor substanțe în extractele totale studiate.

În sistemul D_2. Se aplică tehnica lui Mathis și Duquenois (6), utilizînd pentru irigarea hîrtiei sistemul de dizolvanți constituit din butanol 100 ml, acid clorhidric concentrat 11 ml și apă distilată cantitatea necesară pentru saturare (35—40 ml). Se picură la start 20—40 μl din soluțiile A de extracte totale și cîte 30μl din soluțiile alcoolice de aconitină, benzoilaconină și aconină. Se irigă timp de 24 ore prin tehnica ascendentă la o temperatură de 21—23° și se developează cu reactivul Draggendorf modificat.

În aceste condiții frontul solventului se ridică pînă la 26—28 cm de la start.

Tabelul II

Valorile R_f ale spoturilor de pe cromatogramele obținute cu sistemul D_2

Nr. spotului	Cromatograma				
	d	e	f	g	h
1	+	0,43	0,49	—	—
2	—	0,51	0,53	0,50	—
3	0,72	0,62	0,68	0,62	—
4	0,83	0,71	0,81	0,77	0,74
5	0,93	0,88	0,89	0,91	0,89
6	0,97	0,99	0,96	0,97	0.98

Din examinarea fig. 2 și a tabelului II se constată:

— aconitina, benzoilaconina și aconina au R_f 0,97; 0,95; 0,84 în loc de R_f 0,95; 0,96; 0,71 după cum prevede literatura (6);

— benzoilaconina obținută de noi este impurificată cu urme de aconină;

— extractele totale din speciile *A. callibotryon* Rchb., *A. romanicum* Wol. și *A. tauricum* Wulf prezintă cromatograme asemănătoare care arată, pe de o parte, prezența aconitinei în plantă iar pe de altă parte, absența aconinei;

— extractele totale din *A. Toxicum* Rchb. prezintă cromatograme deosebite de cele ale speciilor menționate mai sus;

— benzoilaconina și aconitina nu se separă satisfăcător cu ajutorul acestui sistem;

— extractele totale de alcaloizi se separă satisfăcător atunci cînd aceștia au valori R_f apropiate de 0,80.

În sistemul D_3. Se prepară un amestec de formamidă : acetonă 1 : 1 cu care se inhibează uniform benzil de hîrtie Whatman nr. 1 24 × 7 cm. Se usucă timp de 30 minute la 90° așezînd benzile pe foi de hîrtie obișnuită. După aceea se înlocuiesc aceste foi cu altele, iar benzile se mai țin în continuare la etuvă timp de 10 minute. Se picură la start 10—20 μ l soluții B de extracte totale, cîte 10 μ l din soluțiile cloroformice proaspete de aconitină, benzoilaconină și aconină, cîte 10 μ l soluție cloro-

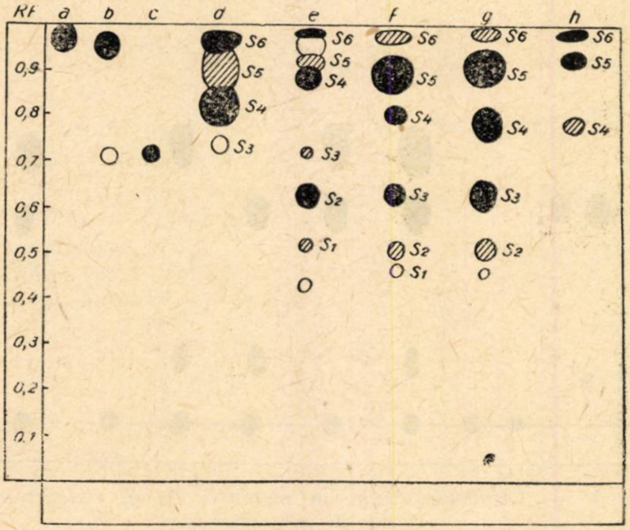


Fig. 2. — Cromatogramele în sistemul D2 al extractelor totale de alcaloizi.

a — aconitină Merck ; *b* — benzoilaconină ; *c* — aconină ; *d* — *A.callibotryon* Rchb., probele 3, 5 ; *A.romanicum* Wol., proba 21 ; *A.tauricum* Wulf., probele 8, 13, 15 ; *e* — *A.vulparia* Rchb., proba 27 ; *f* — *A.toxicum* Rchb., proba 24 ; g — *A.toxicum* Rchb., proba 25 ; *h* — *A.lycoctonum* L., proba 26.

● = spoturi intens colorate ;

◍ = spoturi slab colorate ;

○ = spoturi foarte slab colorate

formică de aconitină Merck păstrată 3 săptămîni și cîte 10 μ l din soluțiile alcoolice proaspete și păstrate timp de 3 săptămîni de aconitină Merck. Înainte de irigare benzile de hîrtie se păstrează timp de 17 ore în vasul de cromatografie în atmosferă de benzen. Se irigă timp de 5 ore cu benzen la 21—23° și se developează spoturile după uscarea benzilor cu ajutorul reactivului Draggendorf modificat.

În aceste condiții frontul solventului se ridică 16—18 cm de la start.

Din examinarea fig. 3 se constată :

— aconitina Merck are R_f 0,47 și prezintă încă un spot foarte slab cu R_f 0,74 ;

— prin conservare, timp de 3 săptămîni, în soluții alcoolice, aconitina Merck suferă o transformare, ceea ce confirmă datele din literatură (7) în timp ce aconitina Merck dizolvată în cloroform nu suferă nici o transformare în aceleași condiții ;

— sistemul D_3 nu este indicat pentru separarea benzoilaconinei și aconinei care rămîn la start fiind însă adecvat pentru a separa aconitina de aceste substanțe ;

— în extractele totale obținute din speciile *A. callibotryon* Rchb., *A. romanicum* Wol și *A. tauricum* Wulf este posibilă prezența aconitinei ;

— dacă se compară intensitatea culorii spoturilor și mărimea supra-

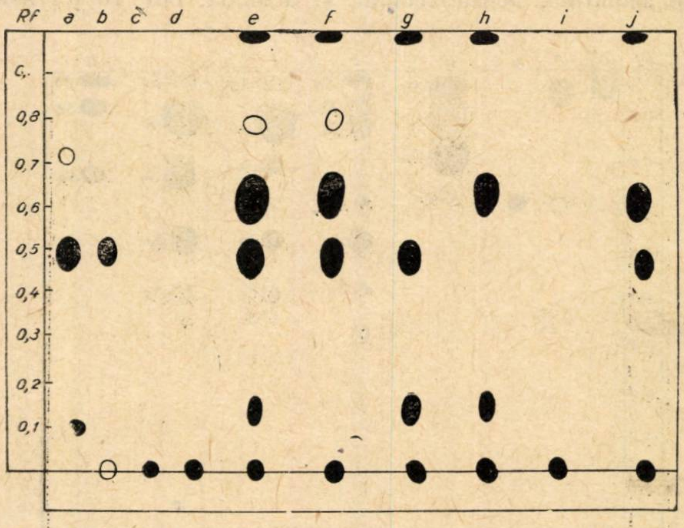


Fig. 3. — Cromatogramele în sistemul D_3 al extractelor totale de alcaloizi

a — aconitină Merck (soluții proaspete în alcool, soluții proaspete în cloroform și soluții în cloroform păstrate 3 săptămîni) ; *b* — aconitină Merck (soluții în alcool păstrate 3 săptămîni) ; *c* — benzoilaconină ; *d* — aconină ; *e* — *A.callibotryon* Rchb., proba 4 ; *A.romanicum* Wol., proba 23 ; *A.tauricum* Wulf, proba 9 ; *f* — *A.callibotryon* Rchb., probele 2—3 ; *A.tauricum* Wulf., probele 7, 8, 11—13, 16 ; *A.tauricum* Wulf., proba 15 (plantă proaspătă și plantă uscată la 60°) ; *A.romanicum* Wol., probele 21—22 (plantă proaspătă, plantă păstrată timp de 15 zile la +4° și plantă uscată la 60°) ; *g* — *A.callibotryon* Rchb., proba 5 (plantă proaspătă, plantă păstrată timp de 15 zile la +4°, plantă uscată la 60°, tubere-mamă, tubere-fiică, radicele de pe tubere-mamă și de pe tubere-fiică și colet) ; *h* — *A.tauricum* Wulf., probele 18—19 (plantă uscată la 60°) ; *i* — *A. toxicum* Rchb., probele 24—25 (plantă uscată la 60°) ; *A.vulparia* Rchb., proba 27 (plantă uscată la 60°) ; *j* — *A.lycoctonum* L., proba 26 (plantă proaspătă, plantă păstrată, timp de 15 zile la +4°, plantă uscată la 60°).

● = spoturi intens colorate ;

○ = spoturi foarte slab colorate.

feței lor se poate aprecia că aconitina reprezintă cca. 30% din totalul de alcaloizi ;

— o anumită specie recoltată din regiuni diferite poate prezenta, fie cromatograme identice (aceiași alcaloizi), fie cromatograme diferite (alcaloizi deosebiți) ;

— uneori numărul de spoturi variază pentru o aceeași specie și pentru același loc de recoltare în funcție de anumiți factori care urmează să fie determinați. Această observație a fost făcută de V. Cucu și E. Cionga și pentru specia *Veratrum* recoltată din aceeași regiune însă la date diferite (1);

— extractele obținute din plante proaspete, păstrate timp de 15 zile la +4° sau uscate la 60° prezintă cromatograme identice.

5. *Recromatografierea fracțiunilor*. Pentru a stabili dacă prin recromatografiere fracțiunile eluate suferă modificări ale R s-a efectuat recromatografierea cu același sistem de dizolvanți a unui extract (D_3), total obținut din *A. callibotryon* Rchb., proba 5, recoltat din regiunea Hunedoara.

Cromatograma de bază s-a efectuat în sistemul D_3 picurîndu-se la start 7 spoturi așezate la 0,6 cm unul de altul din soluțiile B de extracte totale. După irigarea hîrtiei se usucă și se developează spoturile cu reactivul Drag-

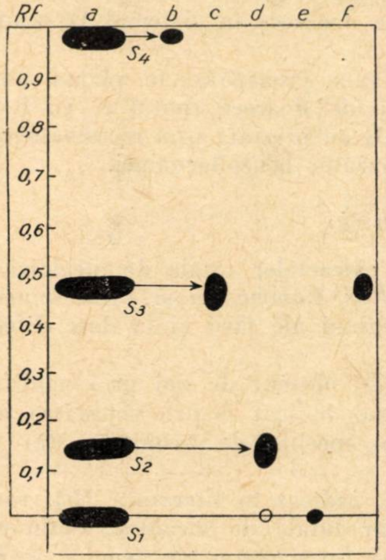


Fig. 4. — Cromatogramele în sistemul D_3 ale spoturilor eluate de pe cromatograma de bază în sistemul D_3 a unui extract total de alcaloizi:

a — cromatograma de bază, efectuată cu sistemul D_3 a unui extract total de alcaloizi din *A. callibotryon* Rchb., proba 5; *b, c, d, e* — cromatogramele sporturilor S_1, S_2, S_3 și S_4, eluate de pe cromatograme de bază și recromatografiate cu ajutorul sistemului D_3; *f* — aconitină Merck.

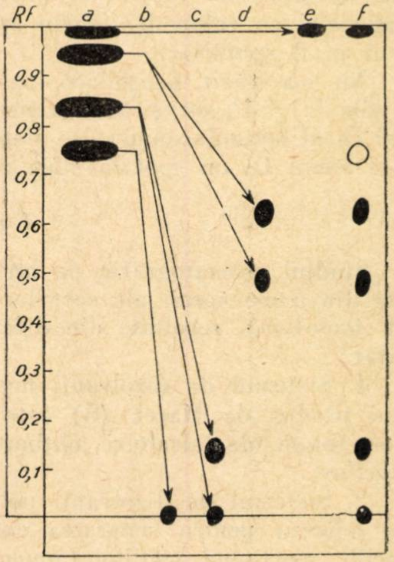


Fig. 5. — Cromatogramele în sistemul D_3 ale spoturilor eluate de pe cromatograma de bază în sistemul D_2 a unor extracte totale de alcaloizi:

a — cromatograma de bază în sistemul D_2 a extractelor totale de alcaloizi obținute din *A. callibotryon* Rchb., proba 3, *A. tauricum* Wulf, proba 9 și *A. romanicum* Wol. proba 23; *b, c, d, e* — cromatogramele spoturilor S_1, S_2, S_3 și S_4, eluate de pe cromatograma de bază și recromatografiate cu ajutorul sistemului D_3; *f* — cromatograma obținută cu sistemul D_3. pentru extractele totale utilizate la cromatograma de bază.

gendorf modificat. Se decupează spoturile mari, distincte, de forma unei elipse mult alungite paralele cu linia de start și se taie în fragmente foarte mici. Se alcalinizează cu 1—3 picături amoniac 20% și se extrag de 3 ori cu cîte 5 ml cloroform. Extractele cloroformice se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează pe baia de apă la sec. Se dizolvă reziduurile în cîte 0,1 ml alcool și se efectuează apoi recromatografierea cu ajutorul sistemului D_3.

Din examinarea fig. 4 se constată că prin recromatografiere, în același sistem, nu are loc nici o modificare a valorilor R_f.

Pentru recromatografierea cu ajutorul altui sistem de dizolvanți decît acela în care s-a obținut cromatograma de bază am utilizat fracțiunile eluate

din cromatograme, obținute cu sistemul D_2, ale unor extracte totale de alcaloizi (probele 3, 9, 23) pe care le-am recromatografiat cu sistemul D_3. Pentru aceasta am aplicat tehnica menționată mai sus dizolvîndu-se extractele totale în alcool pentru obținerea cromatogramei de bază cu sistemul D_2, iar reziduurile obținute de la eluarea fracțiunilor s-au dizolvat în cloroform fiind apoi recromatografiate cu sistemul D_3.

Din examinarea fig. 5 se constată că alcaloizii corespunzători spoturilor S_2 și S_3 nu reprezintă substanțe unitare ci amestecuri de cel puțin 2 alcaloizi cu valori R_f foarte apropiate deoarece în sistemul D_3 s-au desfăcut în 2 spoturi.

Nu s-a găsit benzoilaconină în planta proaspătă, în planta păstrată 15 zile la +4°, cît și în cea uscată la 60° doarece spotul S_3 cu R_f 0,95 egal cu al benzoilaconinei din sistemul D_2 nu prezintă prin recromatografiere în sistemul D_3 un spot la start corespunzător benzoilaconinei.

Concluzii

Studiul cromatografic pe hîrtie al extractelor totale de alcaloizi, obținute din unele specii ale secțiilor *Napellus*, *Cammarum* și *Lycoctonum* (genul *Aconitum*), recoltate din diferite regiuni ale țării și la date diferite a arătat:

1. Sistemul de dizolvanți nepolari D_3 obținut de noi prin modificarea celui produs de Macek (5) este cel mai indicat pentru separarea extractelor totale de alcaloizi obținute din speciile de aconitum din secția *Napellus*.

2. Sistemul de dizolvanți polari D_2, indicat în literatură (6), este cel mai adecvat pentru separarea extractelor totale de alcaloizi, obținute din speciile aparținînd secțiilor *Cammarum* și *Lycoctonum* ale genului aconitum.

3. Speciile *A. callibotryon* Rchb., *A. romanicum* Wol. și *A. tauricum* Wulf. conțin aconitină, dar nu conțin produși de hidroliză ai aconitinei, atît în probele de plantă proaspătă, cît și în cele de plantă păstrată timp de 15 zile la +4° sau uscată la 60°.

4. Speciile *A. toxicum* Rchb., *A. lycoctonum* L. și *A. vulparia* Rchb. de la noi din țară nu conțin aconitină.

BIBLIOGRAFIE

1. CIONGA E., COUCOU V. — *Ann. pharm. franç.*, 1958, vol. 15, p. 1 511.
2. DYBING F., DYBING O., JENSCH K. B. — *Acta Pharmakol. (Kbh)*, 1951, vol. 7, p. 337.
3. FOUGERAS G., DILLEMANN G. — *Ann. pharm. franç.*, 1960, vol. 18, p. 465.
4. JERMASTAD A., JENSEN K. B. — *Pharm. Acta Helv.*, 1951, vol. 26, p. 33.
5. MACEK K., HAKAPERKOVA J., KAKAC B. — *Pharmazie*, 1956, vol. 11, p. 533.
6. MATHIS G., DUQUENOIS P. — *Ann. pharm. franç.*, 1956, vol. 14, p. 749.
7. MITAL K., MÜHLEMANN H. — *Pharm. Acta Helv.*, 1956, vol. 31, p. 420.
8. MUNIER C., MACHEBOEUF M. — *Bul. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1951, vol. 33, p. 846.
9. OREHOV A. P. — Ximia alkaloidov, Izdatelstvo Akademii Nauk S.S.S.R., Moscova, 1955, p. 732.
10. PARIS R., DILLEMANN G., FAUGERAS G. — *Ann. pharm. franç.*, 1959, vol. 17, p. 188.
11. REICHELT J. — *Pharmazie*, 1958, vol. 13, p. 24.

Articol intrat în redacție la 7.XII.1961.

Indicele de clasificare: 615.716.1:545.84

РЕЗЮМЕ

С помощью хроматографии на бумаге, исследовались алкалоиды видов *Acallibotryon Rchb., A. Romanicum Wol., A. tauricum Wulf., A. toxicum Rchb., A. vulparia Rchb.* и *A. licoctonum L.*

Авторы установили виды содержащие аконитин, одновременно уточнив, что продукты раздвоения последнего не находятся ни в свежем, ни в высушенном растении.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié à l'aide de la chromatographie sur papier les alcaloïdes contenus dans les espèces *d'Acallibotryon Rchb., A. romanicum Wol., A. tauricum Wulf., A. toxicum Rchb., A. vulparia Rchb.* et *A. lycoctonum L.*

Ils ont établi laquelle de ces espèces renferme de l'aconitine, en précisant, à cette occasion, que les produits de dédoublement de cette dernière ne se trouvent ni dans la plante fraiche, ni dans la plante séchée.

SUMMARY

A study was carried out by means of paper chromatography on the alkaloids found in the species Acallibotryon Rchb., A. romanicum Wol., A. tauricum Wulf., A. toxicum Rchb., A. vulparia Rchb. and A. lycoctonum L.

The authors have established which of these species contain aconite, and at the same time that the breaking-down products of the latter are not to be found either in the fresh or the dry plant.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der Papierchromatographie wurden die Alkaloide der Arten Acallibotryon Rchb., A. romanicum Wol., A. tauricum Wulf., A. toxicum Rchb., A. vulparia Rchb. und A. lycoctonum L. untersucht.

Verfasser haben festgestellt, welche dieser Arten Akonitin enthalten und fanden gleichzeitig heraus, dass die Spaltungsprodukte desselben sich weder in der frischen noch in der getrockneten Pflanze vorfinden.

REFERATE

NEEXACTITĂŢI ALE METODEI BROMOMETRICE A DETERMINĂRII NOVOCAINEI ÎN SOLUŢII APOASE, **W. Wisniewski** şi **Z. Furmanczyk**, Acta Pol. pharm., 1961, vol. 18, nr. 4, p. 291—296.

Metoda bromometrică pentru determinarea novocainei, menţionată în Farmacopeea poloneză ed. a III-a, se referă la novocaina ca atare. În soluţii apoase novocaina poate suferi o descompunere hidrolitică, avînd ca urmare formarea de acid p-aminobenzoic şi dietilaminoetanol. Deoarece dietilaminoetanolul nu este bromurat în cursul analizei bromometrice pentru determinarea novocainei, autorii fac cercetări asupra produsului rămas, acidul p-aminobenzoic. Acest acid este bromurat în acelaşi mod ca şi novocaina, o moleculă de novocaină legînd aceeaşi cantitate de brom ca şi o moleculă de acid p-aminobenzoic.

De altfel, în cursul analizei bromometrice rezultatul acestei determinări este mai ridicat. Acesta depinde de cantitatea de acid p-aminobenzoic şi de cea de brom separată din soluţia 0,1 N de bromat de potasiu. Autorii lucrării, reanalizînd amestecuri de novocaină şi de acid p-aminobenzoic, convertit în novocaină, corespunzînd la o descompunere de 2% la 15%, stabilesc faptul că o descompunere mai avansată a novocainei duce la rezul-

tate mai mari cu cît conținutul în acid p-aminobenzoic este mai mare. Inexactitatea metodei bromometrice a determinării novocainei în soluții apoase este bazată pe faptul că o dată cu novocaina este , de asemenea, determinat produsul de descompunere.

I. Popa

DOZAREA CLORAMFENICOLULUI IN UNELE PREPARATE FARMACEUTICE PRIN SPECTROFOTOMETRIE DE ABSORBŢIE IN ULTRAVIOLET, **D. Halot**, Ann. pharm. franç., 1961, vol. XIX, nr. 7—8, p. 477—482.

În lucrare se urmărește dozarea cloramfenicolului în diferite preparate medicamentoase ca supozitoare, pomezi, soluții.

Din supozitoare și pomezi se îndepărtează excipientul cu ajutorul eterului de petrol sau al benzenului saturat cu cloramfenicol. Produsul activ rămîne sub formă insolubilă.

Din soluții simple sau compuse, cloramfenicolul este extras cu ajutorul acetatului de etil. În cazul prezenței p-hidroxibenzoatului de etil este nevoie ca reziduul, rămas după îndepărtarea solventului, să fie supus sublimării pentru îndepărtarea altor substanțe străine. Cloramfenicolul se dizolvă în alcool 95° și se măsoară absorbția acesteia la 275 mμ, folosind o deschidere a fantei de 50/100 mm și cuva de 1 cm.

Curba de absorbție-densitate se supune legii Lambert-Beer, pentru domeniul de concentrații folosit (5—25 mg la litru), avînd citiri ale densității optice cuprinse între 0,20—0,80.

Pentru formele farmaceutice luate în studiu, autoarea arată în detaliu tehnica de izolare a cloramfenicolului, ajungînd la concluzia că metoda propusă are o exactitate de ± 4% și este în general destul de rapidă.

I. Popa

DELAZIN

Maleat de 10-(3-dimetilamino-propil)-fenotiazină.
Produs cu proprietăţi antiemetice, anticonvulsivante, sedative, hipotermizante şi hipotensive.

00
DRAJEURI

·TERAPIA· FABRICA DE MEDICAMENTE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PREVEDERILOR SOCIALE

DELAZIN

Se prezintă sub formă de drajeuri a 0,030 g și fiole de 5 ml a 0,030 g maleat de 10-(3'-dimetilaminopropil)-fenotiazină.

Delazinul sau promazina prezintă proprietățile neuroleptice centrale și periferice ale clorpromazinei, de care se apropie foarte mult structural. La delazin acțiunea neuroplegică, deconectantă nervoasă, efectele ganglioplegice și adrenolitice sînt pe primul plan. Produsul prezintă proprietăți antiemetice, anticonvulsivante, sedative, hipotermizante și hipotensive.

În medicina internă, produsul este indicat în : distonie neurovegetativă (tulburări funcționale cardio-vasculare, vărsăturile produse în timpul anumitor boli și în cele provocate de diferite medicamente, dispepsii nervoase, insomnii, hiperemotivitate, anxietate), tulburări nervoase din climacterium, edem laringian, spasm glotic, boli infecțioase grave, forme hipertoxice, calmarea chintelor în tusea convulsivă, asociat cu analgezice în neoplazii sau algii rezistente la antinevralgice uzuale.

În neuropsihiatrie : agitații maniacale, excitații psihomotorii, psihoze maniacodepresive, alcoolism (intoxicație alcoolică acută și, mai ales delirium tremens*), toxicomanii, stări confuzionale, demență senilă, schizofrenie, halucinații cronice, epilepsie, sughiț rebel.*

În chirurgie și obstetrică : medicație preanestezică și combaterea stărilor de șoc postoperator, hiperemeza gravidelor, eclampsie și hipertensiune gravidică, analgezie obstetricală.

În dermatologie : adjuvant în tratamentul dermatozelor pruriginoase.

În pediatrie : toxicozele sugarului, stări neurotoxice grave, neuropsihiatrie infantilă.

Delazinul este contraindicat în stări comatoase (comă barbiturică, etilică sau datorită opiaceelor), insuficiență hepatică, boală ulceroasă, arterioscleroză cerebrală (a se administra cu precauție), tulburări coronariene, stări de leucopenie a se evita asocierea cu medicamente care deprimă funcția măduvei oaselor hematogene, ca reumazol, butamid, cloramfenicol, tiomeracil, amidopirină, citostatice etc.), stări însoțite de hipotensiune arterială, stări de depresiune centrală accentuată, hipersensibilitate la medicamente.

Administrarea se va face, în toate cazurile, la indicația și sub supravegherea medicală.

La adulți : doza uzuală este de 25—50 mg, de 1—2 ori pe zi.

La copii : doza este de 3 mg/kilocorp și pe zi.

În toate cazurile nu se va depăși doza de 250 mg pe zi.

Administrarea delazinului poate produce o serie de fenomene secundare ca : amețeli, reacții alergice, anorexie, dureri epigastrice, stări de leucopenie, hepatite toxice, care însă apar mult mai rar decît în cazul administrării clorpromazinei și cedează la întreruperea tratamentului.

Flacon cu 20 de drajeuri.

Cutii cu 5 fiole de 5 ml.

Produs al Fabricii de medicamente „Terapia", Cluj.

Asupra activității antituberculoase a unor noi hidrazide substituite din seria acidului α-benzoilaminocinamic

(NOTA I)

Prof. A. Teitel, conf. P. Gheorghiu, dr. Viorica Bratu, dr. V. Stroescu, dr. Em. Manolescu, prof. M. Vanghelovici, chim. Cătălina Demetrescu, dr. P. Gane, dr. A. Popa, chim. Ritta Schwartz

Lucrare efectuată la Laboratorul de farmacologie al Institutului medico-farmaceutic, București

Activitatea antituberculoasă puternică a hidrazidei acidului izonicotinic (1), ca și al altor derivați hidrazidici introduși mai de curînd în terapeutica tuberculozei, a stimulat cercetările privind sinteza și studiul farmacodinamic precum și acțiunile antibacteriene ale substanțelor de acest tip.

În lucrarea de față am studiat activitatea antituberculoasă *in vitro* la o serie de noi hidrazide substituite derivate ale acidului α-benzoilaminocinamic, sintetizate de curînd în țara noastră (3). Compușii din această serie au fost cercetați într-o lucrare anterioară, ca efecte asupra sistemului nervos vegetativ (2).

Materiale și metodă. Am studiat activitatea antituberculoasă a 15 compuși hidrazidici făcînd parte din 3 grupe chimice înrudite: derivați ai acidului α-benzoilaminocinamic, derivați ai acidului α-benzoilaminostirilacrilic și derivați ai acidului α-benzoilaminofurilacrilic (tabelul I).

Substanțele fiind puțin sau de loc solubile în apă, le-am dizolvat în propilenglicol. Concentrațiile utilizate au fost de 40 mg/ml, 4 mg/ml și 0,4 mg/ml.

Au fost folosiți bacili tuberculoși de tip uman, tulpina $H_{37}Rv$, întreținută pe cartof, iar ca medii de cultură, mediul lichid Youmans și mediul solid Löwenstein-Jensen. Pentru unul dintre derivați, care s-a arătat mai activ, s-au folosit și culturi de bacili tuberculoși pe mediul lichid Soloviev, constînd dintr-un decoct de cartofi cu adaos de glucoză. Culturile de bacili tuberculoși au fost controlate la 14 și 21 de zile. Rezultatele au fost exprimate cantitativ cu notații de la — la ++++. Lipsa completă a bacililor în medii a fost notată cu —. Formarea unui văl pe mediile lichide și acoperirea întregii suprafețe cu colonii, pe mediul solid, au fost notate cu ++++. În cazul decoctului de cartof-glucoză, citirea s-a făcut pe lamă, notînd cu ++++, prezența a 3—4 colonii pe cîmpul microscopic. Citirile s-au făcut în comparație cu martori, constînd din culturi de bacili tuberculoși pe mediile respective fără adaosul substanței de cercetat și din culturi la care s-a adăugat solventul folosit — propilenglicolul. De asemenea s-au folosit,

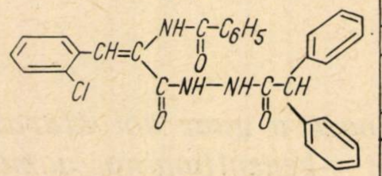
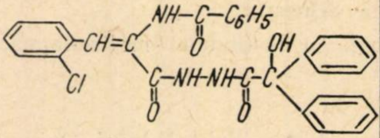
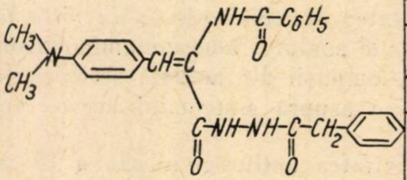
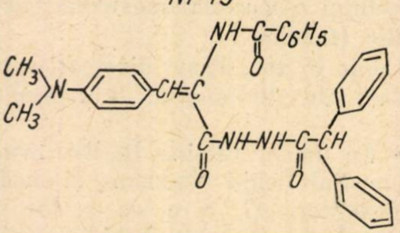
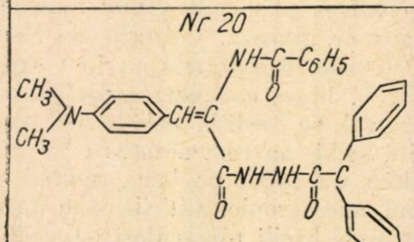
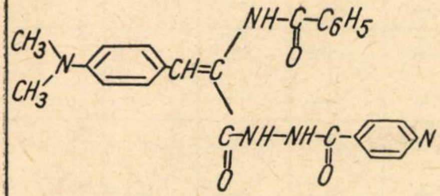
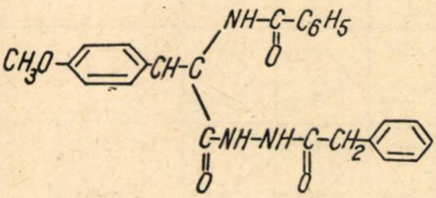
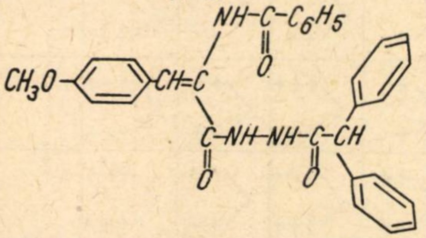
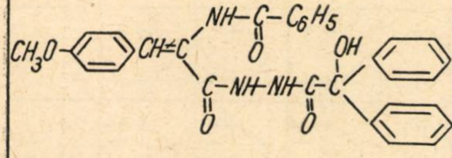
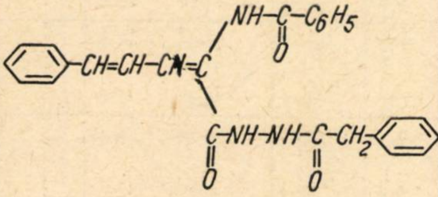
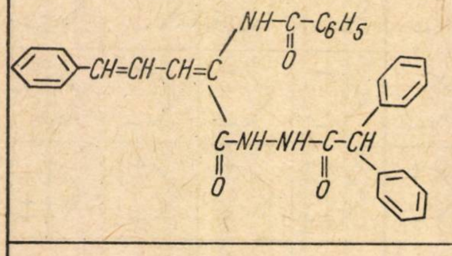
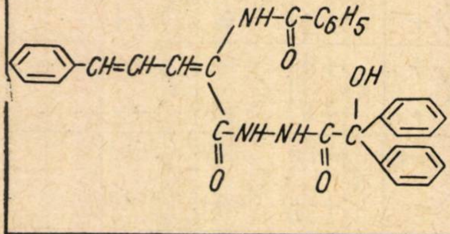
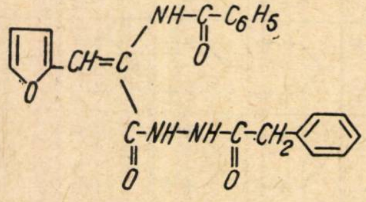
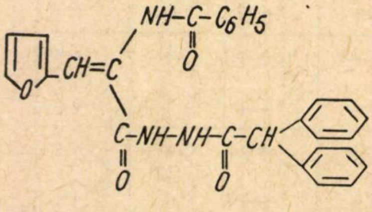
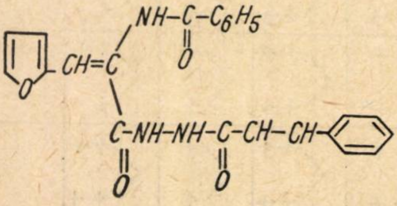
Derivatul		Mediul Youmans 14 zile	Mediul Youmans 21 de zile	Mediul Löwenstein 14 zile	Mediul Löwenstein 21 de zile	Mediul Soloviev 14 zile	Mediul Soloviev 21 de zile
Nr 7 	40γ/ml	+ / +	++ / ++	+ / +±	++ / ++±		
	4γ/ml	++ / ++	+++ / +++	++ / +±	+++ / +++		
	0,4γ/ml	++ / ++	+++ / +++	++ / ++	+++ / +++		
Nr 8 	40γ/ml	++ / +	++ / +++	++ / ++	+++ / +++		
	4γ/ml	+ / +	+++ / +++	++ / ++	+++ / +++		
	0,4γ/ml	+ / +	+++ / +++	+++ / +++	++++ / ++++		
Nr 18 	40γ/ml	+ / +	+ / +	+ / +	+− / +		
	4γ/ml	+ / +	+ / +	+ / +±	++ / ++		
	0,4γ/ml	++ / ++	++ / ++	++ / ++	++ / ++		
Nr 19 	40γ/ml	− / −	− / −	− / −	− / −		
	4γ/ml	+ / +	++ / +±	+± / +±	+± / +±		
	0,4γ/ml	++ / +	++± / ++±	+± / +±	++± / ++±		
Nr 20 	40γ/ml	+ / +	++ / ++	+± / +	+++ / ++		
	4γ/ml	++ / ++	++ / ++	++ / +±	++ / ++		
	0,4γ/ml	++ / ++	++ / ++	+± / +±	+++ / ++		

Fig. 1 a, b, c. — Acțiunea antituberculoară *in vitro* **a**

Nr 21 	40γ/ml	− / −	− / −	− / −	− / −	− / − / − / −
	4γ/ml	− / −	− / −	− / −	− / −	− / − / − / −
	0,4γ/ml	+ / +	+ ± / + ±	± / ±	± / ±	+ / + + / + + / + +
Nr 26 	40γ/ml	+ / +	+ ± / + ±	+ / +	+ ± / + ±	
	4γ/ml	+ / +	+ + / + +	+ + / + +	+ + / + +	
	0,4γ/ml	+ + / +	+ + + / + + ±	+ + + / + + +	+ + + / + + ±	
Nr 27 	40γ/ml	+ / +	+ + / + ±	+ / ±	+ ± / + ±	
	4γ/ml	+ + / + ±	+ + / + +	+ ± / + ±	+ + / + +	
	0,4γ/ml	+ / +	+ + / + +	+ + / + +	+ + / + +	
Nr 28 	40γ/ml	+ / +	+ ± / + ±	+ / +	+ ± / + ±	
	4γ/ml	+ / +	+ + / + +	+ + / + +	+ + ± / + + ±	
	0,4γ/ml	+ / +	+ + + / + + +	+ + / + +	+ + + / + + +	
Nr 30 	40γ/ml	+ / +	+ ± / + ±	± / ±	+ ± / + ±	
	4γ/ml	+ / ±	+ + / + +	+ / +	+ + / + +	
	0,4γ/ml	+ / +	+ + / + +	+ / +	+ + / + +	

b

Nr 31 	40γ/ml	− / −	− / −	− / −	− / −	
	4γ/ml	+ / +	+± / +±	± /	+± / +±	
	0,4γ/ml	++ / +	++± / ++±	++ / +±	+++ / ++±	
Nr 32 	40γ/ml	− / +	− / −	− / −	− / −	
	4γ/ml	+ / +±	+± / +±	+ / +±	++ / +±	
	0,4γ/ml	+ / +−	++± / ++±	++ / +±	++± / ++±	
Nr 34 	40γ/ml	++ / +	++ / ++	+ / +	++ / ++	
	4γ/ml	+ / +	++± / ++±	++ / +±	++± / ++±	
	0,4γ/ml	++ / ++	+++ / +++	+± / +±	+++ / +++	
Nr 35 	40γ/ml	− / −	− / −	− / −	− / −	
	4γ/ml	+ / +	++ / +±	+ / +±	++ / +±	
	0,4γ/ml	+ / ++	+±+ / +±+	+± / +±	+±+ / +±+	
Nr 37 	40γ/ml	+± / +±	++ / ++	+± / +±	++ / ++	
	4γ/ml	+± / +±	++ / ++	++ / +±	++ / ++	
	0,4γ/ml	++ / ++	++ / ++	++ / ++	++ / ++	

c

pentru comparații, culturi tratate cu hidrazida acidului izonicotinic în concentrații de 40 mg/ml, 4 mg/ml și 0,4 mg/ml.

Am făcut cîte 24 de determinări pentru fiecare substanță și diluție.

Rezultate. În condițiile experimentale arătate, compusul notat convențional cu cifra 20, adică izonicotinhidrazida acidului α-benzoilamino-p-dimetilaminocinamic, s-a arătat relativ puternic activ, împiedicînd complet creșterea culturilor de bacili tuberculoși pe mediile Youmans, Löwenstein

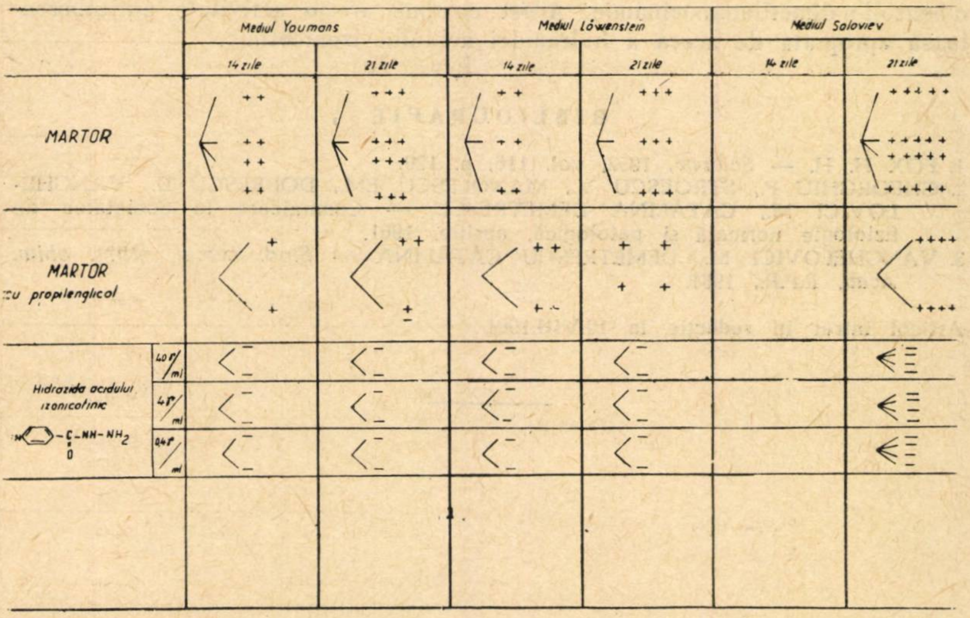


Fig. 2.

și Soloviev la concentrațiile de 40 și 4 mg/ml. La concentrația de 0,4 mg/ml, substanța are o acțiune slabă de inhibare a creșterii bacilului. Comparativ, hidrazida acidului izonicotinic inhibează complet dezvoltarea culturilor la toate concentrațiile folosite 40, 4 și 0,4 mg/ml. Restul derivaților hidrazidici studiați sînt practic inactivi ca antituberculoși (fig. 1 și 2).

Discuții. Dintre cei 15 noi derivați hidrazidici cercetați, compusul 20 s-a dovedit a fi interesant din punctul de vedere ale acțiunii antituberculoase. Considerînd greutatea moleculară, compusul este aproape tot atît de activ ca hidrazida acidului izonicotinic. Studiile de toxicitate în curs ar putea arăta o margine de siguranță mai mare a derivatului hidrazidic studiat, în comparație cu aceea a hidrazidei izonicotinice.

În privința mecanismului de acțiune, compusul ar putea acționa fie ca atare, fie prin hidrazida izonicotinică pe care o conține în moleculă. Nu este exclus ca, în medii de cultură sau în lichidele biologice în care se află în concentrație mică, să se producă o scindare hidrolitică cu punerea în libertate de hidrazidă izonicotinică. Aceasta s-ar putea produce și mai ușor în organism, unde compusul s-ar găsi sub influența sistemelor enzimatice

catabolice. Studierea amănunțită a activității antituberculoase și raportarea ei la cantitatea de hidrazidă izonicotinică conținută în moleculă ar putea arăta dacă derivatul acționează ca atare sau numai după scindare.

Concluzii

Dintre cei 15 derivați ai acidului α-benzoilaminocinamic studiați, s-a dovedit interesantă acțiunea antituberculoasă a izonicotinilhidrazidei acidului α-benzoil-p-dimetilaminocinamic. Acest compus are o activitate antituberculoasă apropiată de aceea a hidrazidei acidului izonicotinic.

BIBLIOGRAFIE

1. FOX H. H. — *Science*, 1952, vol. 116, p. 129.
2. GHEORGHIU P., STROESCU V., MANOLESCU EM., DOBRESCU D., VANGHELOVICI M., CĂTĂLINA DEMETRESCU — Comunicare la Societatea de fiziologie normală și patologică, aprilie, 1961.
3. VANGHELOVICI M., DEMETRESCU CĂTĂLINA — *Stud. cercet. științ. chim. Acad. R.P.R.*, 1961.

Articol intrat în redacție la 19.VIII.1961

Determinator pentru electroforegrame (DEF)

Col. farm. dr. C. Apreotesei
Spitalul militar central

Pentru calcularea rezultatelor unei proteinograme sînt necesare 16 calcule (3 însumări, 3 împărţiri şi 10 înmulţiri). Aceste calcule, efectuate mintal, necesită în medie 20—25 de minute. Numărul analizelor electroforetice solicitate la laboratorul de biochimie şi de controlul medicamentelor din S.M.C. este mare (40—50 de analize pe săptămînă). Aceasta reprezintă 3 ore de calcul zilnic pentru lucrătorul respectiv, la care se adaugă oboseala corespunzătoare.

Folosind maşina de calcul, timpul acestor operaţii s-ar reduce la jumătate, însă calculatorul nu este scutit de oboseala mintală la care se adaugă şi efortul manual. Se cunoaşte însă faptul că nu toate laboratoarele dispun de maşină de calcul şi nici chiar de riglă de calcul care se manipulează mai uşor. Calculele efectuate cu ajutorul logaritmilor pot fi, de asemenea, utilizate. Cu toate că ei reprezintă o uşurare pentru aceste calcule, trecerile de la număr la logaritmi şi invers nu sînt fără inconveniente.

Aceste fapte ne-au determinat să ne ocupăm de găsirea unei metode care să permită calcularea electroforegramelor, în general, şi a proteinogramelor, în special, în timp cît mai redus şi cu oboseală minimă.

Piesa pe care o propunem sub denumirea de „determinator pentru electroforegrame" (DEF) se bazează pe proprietăţile dreptelor paralele tăiate de secante.

Ea poate fi construită astfel :

Pe o placă transparentă (plexiglas, celuloid etc.) se construieşte prin gravare un dreptunghi ca cel din fig. 1.

De pe ipotenuză se duce pe cateta de bază o perpendiculară la un punct astfel ales încît lungimea acestei perpendiculare să fie de 100 mm. Perpendiculara, gravată pe placa transparentă, se divizează în 100 diviziuni, punctul zero fiind pe cateta-bază, iar punctul 100 pe ipotenuză.

Cea de a doua catetă a triunghiului este de 200 mm şi poate fi, de asemenea, divizată în mm, punctul zero fiind şi în acest caz pe bază, iar punctul 200 pe ipotenuză.

Pe cateta de bază culisează două rigle din material transparent : una de 100 mm şi alta de 200 mm care sînt paralele cu perpendicularele gradate de pe placă. Sistemul de culisare se construieşte astfel încît să fie uşor de mînuit şi să nu permită nici un fel de joc al riglelor. Punctul zero al acestor rigle se găseşte, de asemenea, pe cateta-bază.

Exact în vîrful unghiului din stînga al triunghiului se asamblează o riglă tot din placă transparentă (cu lungimea egală cu aceea a ipotenuzei), care se mişcă în jurul punctului de fixare, fără a avea însă joc în punctul de fixare. Ea are în mijloc un fir reticular trasat prin gravare.

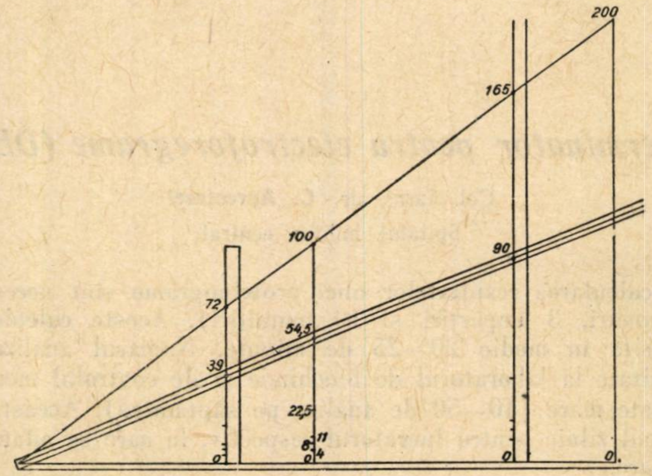


Fig. 1.

Modul de folosire

După operaţia de fotometrare a proteinogramelor se însumează valorile extincţiilor găsite. Să considerăm următoarele valori citite fotometric: 0,90; 0,08; 0,14; 0,17; 0,36. La însumare cifrele se iau cu valorile lor întregi adică: 90; 8; 14; 17; 36. Suma acestora este 165. Se glisează rigla gradată pînă la 200, astfel ca valoarea 165 să se suprapună peste ipotenuza triunghiului. Să mai considerăm că la determinarea proteinelor s-a găsit valoarea 7,20 g %. Se glisează rigla gradată pînă la 100, astfel încît valoarea 72 să se suprapună peste ipotenuza triunghiului.

Se mişcă apoi rigla fixată în vîrful triughiului, astfel încît firul reticular să se suprapună peste cifra 90 de pe rigla gradată pînă la 200. Pe rigla gradată pînă la 100 (mobilă) se citeşte valoarea absolută a albuminelor, iar pe dreapta fixă, gravată direct pe piesă (gradată pînă la 100), se citeşte valoarea relativă a albuminelor serice.

În acelaşi mod se fac determinările şi pentru celelalte fracţiuni de pe electroforegramă.

Indicele de clasificare: 616.153.96-073.736.3-7

Date noi în legătură cu înființarea Grădinii botanice din București

C. Bercuş, V. Molin

Se împlinesc o sută de ani de cînd au început lucrările de amenajare pentru înființarea Grădinii botanice din București și s-au scurs o sută și cinci ani de cînd veșnic frămîntatul și inimosul creator, Carol Davila (1828—1884), a izbutit să obțină — cu cunoscuta-i stăruință — o voievodală rezoluție de asociere la inițiativa de a dota învățămîntul farmaceutic din Țara Romînească cu o grădină botanică.

De bună seamă că prilejul acesta comemorativ al secularei realizări va determina scrierea cuvenitului istoric, privind tot trecutul acestui așezămînt de studii botanice.

Dînd la iveală aceste rînduri, noi vrem să luminăm pe scurt numai unele faze din începuturile de realizare ale Grădinii, faze tărăgănate și anevoios împlinite [1], spre a fi cunoscute prin prisma unor *date certe,* nepublicate pînă acum, și prin rectificarea unora, greșit cunoscute.

De aceea nu vom reține din preambulul lucrărilor începătoare, nici prea documentatele memorii cu argumente științifice formulate destul de convingător de Carol Davila, în favoarea înființării Grădinii [2], după cum nu vom sublinia aici nici atît de interesanta posologhie a domnitorului Barbu Știrbei (1849—1856), prin care îmbrățișează inițiativa creatoare a lui Davila [3]. Acestea își vor găsi locul, după cuviință, în conținutul monografiei pe care o așteptăm. În rîndurile de față nu vom face decît să intercalăm, în succesiune cronologică, un șir de fapte certe, ce s-au petrecut în zilele care au urmat imediat după rezoluția domnească, dată la 2 fe-

[1] Se știe că lui Carol Davila i-au trebuit mulți ani pînă a izbutit să-și vadă opera împlinită. În februarie 1856 se pune „înalta aprobare" de principiu și abia în 1861 încep lucrările de amenajare, iar festivitatea inaugurării Grădinii botanice fixată de unii în noiembrie 1860 rămîne discutabilă, mai ales că la această dată nu se putea vorbi categoric de lucrări încheiate.

[2] Memoriile lui Davila, caligrafiate pe mai multe pagini, sînt pline de argumentații științifice, vorbind de bogata și interesanta faună a țării, pe care a pornit să o cunoască, obligînd elevii Școlii de chirurgie să facă mici excursii cu caracter botanic. Și Davila nu uită să invoce nici argumentul că viitoarea Grădină va fi și un agreabil loc de înviorătoare plimbare, pentru bucureșteni, ceea ce ulterior s-a dovedit a fi așa.

[3] În posologhia (rezoluția) sa, Barbu Știrbei, vorbind despre Grădina botanică, zice că *„este un obiect din cele mai de neapărată trebuință în orice societate... Urmează dar a nu se întîrzia de a introduce și la noi și dezvolta din an în an, după mijloacele ce vom avea..."*

bruarie 1856, de Barbu Știrbei [1], și cu această ocazie vom constata că tărăgănelile produse în realizarea Grădinii botanice se datorează deopotrivă faptului că domnitorul a trebuit să plece [2], cît și nedezmințitei indolențe care se încuibase în abia înfiripata birocrație a țării. Căci prin rezoluția sa, Barbu Știrbei a avut grijă să dispună ca factorii interesați în realizarea Grădinii să se întrunească sub forma unei *comisii de specialiști* (atît cît avea țara la acea dată), ca „să chibzuiască" anume care ar fi modalitățile de a desăvîrși inițiativa doctorului Davila. Iar dorința domnitorului era ca să se ocupe în comun cu această treabă: Eforia școlilor, Eforia Spitalelor, Ulrich Hoffman, grădinarul statului, și bineînțeles doctorul Davila. Dar Eforia școlilor, la care a ajuns spre rezolvare înalta hotărîre, a tot așteptat ca cealaltă Eforie (a spitalelor civile) să participe la proiectata consfătuire. Și cum cei de la spitale păreau nepăsători, la 23 iunie 1856, Eforia școlilor crede — în fine — că a trecut cam multă vreme și se plînge forului superior, adică Departamentului instrucțiunii publice, că pînă la acea dată Eforia spitalelor n-a dat nici o urmare rezoluției. Această Eforie, chemată probabil la împlinirea datoriei, răspunde în termen foarte scurt, după trei zile (26 iunie 1856), că n-a avut cunoștință de o „asemenea adunare" și cere să i se fixeze „luna, ziua, ceasul și locul" unde să se adune. Ca răspuns se fixează ziua de asemenea la o dată apropiată (5 iulie), dar de data aceasta grădinarul Hoffman se scuză că nu a putut participa și cere fixarea altei zile. La rîndul ei, Eforia spitalelor face o rugăminte asemănătoare, la 9 iulie, lipsind probabil delegatul ei de la consfătuire. Eforia școalelor, de bună seamă sub presiunea lui Davila, se grăbește să-i convoace pentru 27 iulie, la o nouă consfătuire, fixînd de data aceasta o comisie mult lărgită [3].

Hotărîrile acestei consfătuiri se pare că au fost categorice, în sensul de a trece neapărat la realizarea Grădinii, căci la puține zile din luna următoare, grădinarul Hoffman depune un „deviz de lucrarea pămîntului, de lefile amploiaților și de sculele pentru grădina botanică pentru anul 1856". Din acest deviz vom reține doar faptul că suma cheltuielilor se totalizează la 26 720 lei (prevăzîndu-se la capitolul salarii: 450 lei leafa directorului; 300 lei salariul grădinarului și 100 lei retribuția paznicului). Elanul cu care se pare că au pornit lucrările de această dată n-are urmare însă, fiindcă întreaga frămîntare din prima fază a înjghebării Grădinii botanice cade în desuetudine. Nimeni nu se mai ocupă nici de deviz și cu atît mai puțin de banii necesari începerii lucrărilor.

---

[1] Domnitorul Barbu Știrbei are merite necontestate în domeniul ridicării învățămîntului public, el preocupîndu-se și de învățămîntul medical. Prin stăruința și ajutorul său s-a deschis drumul larg al celei dintîi participări în număr mai mare a tineretului din Țara Romînească la studii medicale în străinătate. (Vezi: C. I. Bercuș și V. Molin: *Elevii romîni ai Academiei medicale de la Galata-Serai*, Comunicare la Secția de istoria medicinei, București, 1961).

[2] A trebuit să cedeze locul unei căimăcămii, fiindcă s-a împlinit perioada de domnie de 7 ani și fiindcă Barbu Știrbei, un consecvent adept al apropierii de politica Rusiei, nu mai deținea încrederea Porții otomane.

[3] Din actul de convocare aflăm că au luat cunoștință și că vor participa la „ora 12 din ameazi", la Eforia școlilor, următoarele persoane, confirmînd cu semnătura lor: marele ban Kostache Herescu, marele logofăt Ioan Florescu, aga Petrache Poenaru (din partea Eforiei școlilor), maior K. Racoviță (reprezentantul Eforiei spitalelor), doctorul A. Arsache, paharnicul G. Bosianu și bineînțeles doctorul C. Davila și grădinarul U. Hoffman.

Se scurge de această dată un an întreg fără ca nimeni să mai amintească ceva. Tot doctorul Davila, pasionat de problemă, caută să-l pună la curent pe domnitorul caimacam, Alexandru Ghica (1856—1858), căruia îi trimite, la 9 august 1857, un memoriu redactat în limba franceză, subliniind că foloasele Grădinii le vor avea în primul rînd elevii „Şcoalei ostăşeşci" de chirurgie, de sub direcţia sa, căci şi babele cunosc efectul curativ al plantelor, dar viitorii doctori nu au idee, demonstrîndu-i în acelaşi timp cît de variată şi de medicamentoasă este „flora valahă"[1]. Impulsul exercitat de Davila asupra caimacamului rămîne fără efect şi trece iarăşi un timp îndelungat şi cu el se duce şi caimacamul. Vine istorica dată de 24 ianuarie 1859, împreună cu nădejdea unei înnoiri, a unei domnii mai constructive, mai apropiată de nevoile reale ale ţării. Şi Davila, încrezător în Vodă Cuza (1859—1866), de a cărui preţuire s-a bucurat tot timpul, reia problema. La 29 aprilie, din anul Unirii, Davila semnează, ca director al Şcoalei naţionale de medicină şi farmacie, adresa nr. 203/1859, către Ministerul Cultelor, prin care arată din nou necesitatea de a se restimula posibilitatea realizării Grădinii botanice. Alătură şi copia unui raport de trei pagini, făcut către Vodă Cuza, în care-şi pune toate nădejdile. Propune reînfiinţarea unei comisii, care să aibă şi menirea de a alege locul aşezării viitoarei Grădini botanice. Davila este pentru lunca Cotrocenilor, ca fiind cea mai corespunzătoare şi pentru care s-a şi făcut un plan, pe care îl ţine la dispoziţia ministerului. În scurt timp, la 13 mai 1859, Davila trimite şi proiectul cu considerentele şi argumentele ce le crede utile pentru neîntîrziata trecere la fapte. Şi de astă dată însă proiectele rămîn în dosare; la sfîrşitul anului (la 24 decembrie 1859) Davila se simte dator să răscolească din nou planul lui, la care ţinea atît de mult. Se pare că de data aceasta ministerul (titular fiind A. G. Golescu) se simte îndatorat să pornească la o reluare serioasă a problemei, căci imediat, la începutul anului următor (11 ianuarie 1860), ministerul este în căutarea dosarelor cu problema Grădinii botanice şi cere Eforiei şcolilor să înainteze de urgenţă planurile întocmite la timp de către U. Hoffman, „directorul grădinilor publice". După trei zile (13 ianuarie 1860), Eforia, prin directorul ei, prof. I. Maiorescu, răspunde că planurile nu se găsesc şi că probabil au fost ridicate de dl. Davila. La 13 februarie, Inspectoratul general sanitar, în fruntea căruia se afla acum Davila, este avizat că nu se găsesc planurile lucrărilor. Pentru a ieşi din impas şi pentru a nu opri „avîntul" oficialităţii de a se ocupa de problemă, Davila trimite proiectul lui în copie, împreună cu un alt proiect, privind o altă iniţiativă,

---

[1] Trebuie să amintim că dr. Carol Davila era şi farmacist. În 1843, la vîrsta de 15 ani, a început studiul farmaciei la Nantes, de unde a trecut la Angers, pînă în 1847, după cum ne dovedesc 2 certificate de practică farmaceutică ale lui Davila. În noiembrie 1847, după ce trece bacalaureatul în litere, se înscrie la medicină şi în aceeaşi lună dă concurs pentru locul de preparator de chimie, farmacie şi istorie naturală. La Nantes şi Paris Davila cunoaşte grădinile botanice şi de aici pasiunea lui pentru alcătuirea erborizaţiilor cu elevii Şcolii naţionale de medicină, în vederea întocmirii Florei Romîniei şi a culturii plantelor medicinale. De asemenea trebuie să mai arătăm că Davila se ocupă, de la începutul activităţii sale în Ţara Romînească, de situaţia farmaciei şi de formarea farmaciştilor romîni. Printre atribuţiile oficiale ale lui Davila figura şi aceea că el „va fi însărcinat cu inspecţia medicamentelor spitalului militar, nici o furnitură de medicamente nu va putea fi efectuată fără ca el să fi acceptat primirea...", după cum se specifică în actul său de angajament. Vezi: Prof. I. Vintilescu: *Activitatea lui Carol Davila în domeniul farmaciei*, Bucureşti, 1941.

tot favorită lui Davila și care în adresa „Administrației generale a Serviciului sanitar al Țării Romînești a Principatelor Unite" (trimisă la 25 februarie 1860) sună astfel:

I. Proiect cu privire la înființarea unui spital de vite în Capitală.

II. Devizul pentru formarea unei Grădini botanice, revizuit și cu îndreptările de trebuință (la zi puse), cu suma totală de 52 585 lei.

În încheiere, Davila cere ca ambele realizări să fie atribuite Școalei de sub direcția sa, ele făcînd parte din bugetul acestei școli, cu alocații bugetare aparte.

Și iată că mult agitata inițiativă a lui Davila merge spre începutul realizării, adică spre aprobarea fondurilor necesare. În minister, lucrările se zoresc. La 13 aprilie 1860 se aprobă un lung referat, prin care Departamentul cultelor și al instrucțiunii publice va cere Consiliului de miniștri să aprobe cu cea mai mare urgență o alocație extrabugetară de 2 000 de galbeni, sumă necesară pentru a începe de grabă lucrările Grădinii botanice, argumentîndu-se că a venit primăvara și timpul este cel mai prielnic pentru începerea lucrărilor. Și, în fine, chiar a doua zi, la 14 aprilie 1860, se întrunește Consiliul de miniștri, care acordă deîndată și cu plata imediată suma de 1 000 de galbeni, o alocație în afara bugetului ordinar, căci „timpul de plantație ar trece pînă la aprobarea bugetelor ordinare și generale". Iar cei o mie de galbeni se vor lua „din veniturile mînăstirilor ce intră în casa ministerului cultelor".

★

Înainte de a cunoaște ultima fază din perioada de începuturi a Grădinii botanice trebuie să ne oprim asupra altui aspect din șirul greutăților întîmpinate de Davila în realizarea planului său și anume la acela al obținerii titlului de proprietate asupra terenului ales pentru amenajarea Grădinii botanice.

Se știe că toți factorii cu răspundere în acțiunea de înființare a acestei Grădini au fost de acord cu terenul din lunca Cotrocenilor, aproximativ actuala suprafață ocupată de Grădina botanică. Dar dacă factorii din conducerea treburilor publice au fost de acord, nu la fel au fost cei din conducerea treburilor mănăstirești. Terenul era stăpînit de mănăstirea Cotroceni, un metoh închinat „locurilor sfinte de la Muntele Athos"[1], făcînd parte din vasta rețea de mănăstiri închinate și administrate de egumeni greci, care prin rapacitatea lor și prin neadaptarea la nevoile și interesele țării au dus lucrurile atît de departe încît Vodă Cuza s-a văzut nevoit să treacă la lichidarea lor, prin reforma care s-a numit „secularizare", spre imensa satisfacție a întregii țări.

Îndată după ce B. Știrbei a semnat aprobarea în principiu pentru înființarea Grădinii botanice mănăstirea Cotroceni a fost invitată să cedeze terenul pe bază de embatic[2]. S-a crezut că se va ajunge ușor la satis-

---

[1] Mănăstirea Cotroceni a fost întemeiată de domnitorul Șerban Cantacuzino, la 26 mai 1679 și închinată, la 25 octombrie 1682, către întreaga obște a Muntelui Athos. Cînd, la 25 octombrie 1863, s-a votat secularizarea moșiilor mănăstirești închinate, o cincime din pămîntul țării a reintrat în patrimoniul național, iar aproape o jumătate din bugetul țării n-a mai luat drumul peste hotare, ca în fiecare an pînă atunci.

[2] Embatic — în feudalism formă de arendare a unei proprietăți pe timp îndelungat, la expirarea căruia arendașul cîștiga drepturi de proprietate.

facerea dorinței exprimate prin Departamentul Cultelor, care era oarecum tutelar al cauzelor mănăstirești. Dar mănăstirile închinate se credeau a avea o poziție de stat în stat și de aceea cedarea terenului a întîmpinat o rezistență demnă de cerbicia și rapacitatea egumenilor greci.

La invitația primită, egumenul mănăstirii Cotroceni răspunde (la 20 martie 1856), că nu se opune ca pe „cîmpia Kotroceni" să ia ființă o grădină, dar că-l opresc dispozițiile arhierești de a semna embaticuri. Și cum întreaga problemă a realizării Grădinii botanice a rămas, după cum am văzut, într-o îndelungată pauză, egumenul Meletie Cotroceanu nu s-a mai văzut tulburat de vreo stăruință oficială. Abia în 1858, după ce va fi consultat toate forurile ecleziastice din afara țării și crezîndu-se tare pe poziție, el comunică Departamentului Cultelor că, întrebînd pe „cei în drept", i s-a arătat că „este cu neputință" să cedeze terenul cerut, fiindcă acesta servește de foarte mulți ani ca livadă de fîneață pentru mănăstire. Cu alte cuvinte nu poate să ia ființă Grădina botanică din Capitala țării, întrucît nu vor avea pe viitor unde să pască oile și caprele mănăstirii sau caii egumenului. La rîndul său, Ministerul speră că nu s-a spus încă ultimul cuvînt și își exprimă nădejdea (într-o scrisoare adresată lui Davila, la Inspectoratul general sanitar, în 12 februarie 1860) că „se va găsi calea de a îndatora pe pomenitul egumen să cedeze locurile trebuincioase, îndată ce veți însemna poziția cea mai cuviincioasă pentru asemenea trebuință".

Dar egumenul n-a putut fi adus pe calea înțelegerii. De aceea, în primăvara anului 1860, cînd păreau a fi iminente lucrările de amenajare, guvernul este nevoit să treacă la procedee de „mînă forte", caracteristice noului suflu, imprimat de domnia lui Alexandru Ioan Cuza. Se comunică în mod categoric stareţului de la Cotroceni (adresa Ministerului Cultelor din 5 martie 1860) că orice împotrivire este fără valabilitate față de dreptul pe care guvernul îl are de a dispune în această materie. Și pentru a nu mai tergiversa și fiind vorba de o hotărîre categorică a guvernului, egumenul este invitat a trimite un delegat care să asiste la măsurătoarea ce o va face un inginer, ca delegat al Ministerului, contrariu, măsurătoarea făcîndu-se și fără această prezență. Nu se știe cum va fi reacționat egumenul Cotrocenilor văzîndu-se în perspectiva de a pierde caii minunata luncă de păscut!? Dar dacă ar fi avut simțul previziunii, ar fi citit din fermitatea adresei că plutește în aer suflul secularizării, care avea să vină la 25 decembrie 1863.

★

Dacă ținem seama de repetatele demersuri făcute în scris de Davila [1], în vara și toamna anului 1860, și cu care prilej dă indicații amănunțite privitoare la volumul lucrărilor de amenajare a terenului, după un nou plan al lui Hoffman, putem afirma cu certitudine că abia în 1861 se trece de fapt la efectuarea lucrărilor de amenajare. Într-adevăr, în 1861 se pune la cale un fond bugetar, aprobat de Adunarea Legislativă, care se cifrează la 31 500 de lei, sumă stabilită de Davila. Trebuie să menționăm că Davila înțelege să-i aparțină nu numai inițiativa înființării Grădinii botanice, ci însăși gospodărirea ei și conducerea în general, el văzîndu-o

[1] Vezi Arhivele statului, dosarul Ministerului Instrucțiunii, T.R., 688/1860 adresele nr. 401 și 573/1860.

înglobată în ansamblul Școlii naționale de medicină și farmacie pe care o conducea. El întocmește deci bugetul, el prevede cheltuielile, el fixează persoanele și salariile din cadrul Grădinii. Și ca unul care nu-i prea hîrșiit de articolele contabilității publice, cere să i se elibereze sume fără a avea acte de plăți, sume rotunde, din care să aibă ce cheltui. Astfel, la sfîrșitul anului 1861 cere să i se acorde, pe luna ianuarie 1862, suma de lei 1 200, și anume : 300 de lei pentru căratul gunoiului, 600 de lei pentru construirea unei răsadnițe și 300 de lei pentru plata salahorilor [1].

Tot pentru începutul anului 1862, C. Davila face cerere de a se plăti de aici înainte în mod regulat lefurile curente ale „personalului Grădinii botanice", și anume un total de 1 650 de lei lunar, din același fond de 31 500 de lei, repartizat (lunar) astfel : Ulrich Hoffman, director, 800 de lei (plus 200 de lei diurnă) ; Antoine Manet, grădinar, 450 de lei ; Costache Petrescu, păzitor, 100 de lei și Gheorghe Pană, magaziner, 100 de lei. Între timp Davila face o rectificare, amputînd leafa grădinarului și înființînd un post de grădinar ajutor, cu 150 de lei lunar. Chiar în primele luni ale anului 1862, Carol Davila face o altă mișcare în personalul Grădinii botanice, astfel încît statul, pe aprilie este întocmit astfel : U. Hoffman 800+200 de lei ; Frederich Grunov (care iscălește cu litere gotice, deci un grădinar german, adus recent din străinătate), primește 300 de lei ; Costache Iordan, ca ajutor al grădinarului, 150 de lei ; magaziner este francezul Etienne Meyrand, cu 100 de lei ; un păzitor (Costache Petrescu) are trecut 100 de lei și un sacagiu (Costache Dan), 150 de lei [2].

În cadrul lucrărilor efectuate în 1861 trebuie să menționăm și faptul că în luna noiembrie s-au expediat de la Paris o mulțime de lăzi cuprinzînd *etichete de fier*, care aveau să se pună în dreptul plantelor (458 de bucăți) sau la familiile plantelor (93 de bucăți) [3]. Prețul facturat este de 3 979 de piaștri. În 1863 mai sosesc 400 bucăți etichete și se încheie un contract cu Max Tonolla pentru construirea unei florării acoperite.

Cheltuielile de întreținere ale Grădinii botanice sînt eliberate, la ordinul lui Davila, lui Iosif Bruszt, cam 10 000 de lei pe an.

Davila, după cum am am văzut, nu s-a ocupat numai de realizarea materială a Grădinii botanice, ci a fost preocupat tot timpul și de posibilitatea de a pune în fruntea ei un director de specialitate. În această privință se lămuresc gîndurile lui Davila din scrisoarea ce-o adresează Eforiei școlilor, la 31 mai 1860, cerînd acestui for, răspunzător de învățămînt, să caute a găsi „un june naturalist, căruia să i se încredințeze direcția acestei Grădini". Acest june trebuie să fie naturalist și se va obliga să predea în școală, pe timpul de vară, Botanica, iar pe timpul de iarnă

---

[1] Carol Davila deleagă cu încasarea pe Iosif Bruszt, medic de regiment, care deținea și rolul de contabil-administrator al școlii.

[2] Postul de sacagiu se suprima pe durata iernii, începînd cu luna octombrie.

[3] Din tabelul care a însoțit lăzile cu tăblițele-etichete, trecute prin vama Giurgiului, aflăm numirile (speța) plantelor, cu inscripțiile fiecăreia, scrise pe metal, încît se pot cunoaște și plantele ce se găseau la începuturile grădinii botanice. Astfel întîlnim, sub denumirea științifică, plante ca : *Allium cepa, Betula alba* (Liné), *Berberis vulgaris* (Liné), *Citrus medica, Digitalis purpurea, Gentiana cruciata* etc.

Istoria naturală (Mineralogia, Zoologie, Geologie)[1]. Salariul va fi de 800 lei pe lună și 200 lei diurnă".

La 6 iunie 1860, Eforia școlilor răspunde:

1. că are un singur june la studii de științe naturale la Paris, dar căruia Eforia i-a prelungit studiile cu încă un an;

2. că în Transilvania s-ar găsi, la gimnaziile romînești, indivizi capabili de a fi profesori de Științe Naturale, anevoie însă un botanist specializat, cum se cere pentru o Grădină botanică;

3. Eforia va obliga pe junele D. Ananescu, căruia i s-a prelungit termenul de studii de Istorie Naturală la Paris, să se ocupe în viitorul an școlar, specialmente de botanică[2].

4. totodată Eforia va mai crea 2 sau 3 burse speciale pentru studii de botanică în străinătate;

5. pînă atunci, dl. Davila este rugat să se descurce singur „luînd dispozițiile ce va crede mai corespunzător".

Se știe că Davila nu considera directoratul lui Hoffman ca fiind cel dorit de el. Dar actele de mai sus dovedesc și faptul că în preocuparea lui de a găsi omul corespunzător nu a fost partizanul aducerii unui specialist foarte costisitor din străinătate, după cum s-a afirmat, ci căuta o soluționare în cadrul țării[3].

---

[1] Pentru specialiștii în istoria medicinei este destul de binecunoscut cazul poetului Gr. H. Grandea (1843—1897), elev, profesor și subdirector la Școala națională de medicină, subchirurg la Spitalul „Colțea", pe care Davila a vrut cu tot dinadinsul să-l determine să se pregătească pentru botanică, cerîndu-i a scrie și un curs de botanică, fără a fi reușit. Vezi: I. Fr. Georgescu: *Poetul Gr. H. Grandea, elev și profesor al Școlii de medicină din București*, Comunicare la Secția de istoria medicinii, București, 1960.

[2] D. Ananescu (1831—1895), după ce a terminat liceul în București, în anul 1856, a plecat la Paris, unde a studiat științele naturale. În 1862 este numit profesor de anatomie și fiziologie comparată; a predat și cursul de istorie naturală, ca succesor al lui I. Barasch, la Școala națională de medicină și farmacie din București. După înființarea Facultății de medicină, în 1869, Ananescu continuă să predea anatomia și fiziologia comparată, la Școala superioară de farmacie.

[3] În scurtul istoric scris de dr. D. Grecescu, merituosul director al Grădinii botanice și întîiul ei istoriograf, în *Catalogul plantelor cultivate în Grădina botanică* (București, 1876), găsim unele relatări care nu corespund cu autenticitatea actelor. Astfel, nu rezultă de nicăieri că Davila ar fi însărcinat pe Hoffman să întocmească planul unei grădini botanice „cu spesele sale", după cum alta a fost rezolvarea diferendului cu egumenul de la Cotroceni, în legătură cu embaticul terenului. După prof. D. Grecescu rezultă că Davila ar fi stăruit pentru costisitor". După cum am spus, Davila era în căutarea unui pămîntean. De altcum, salariul de 1 000 de lei, cît primea Hoffman, ca director provizoriu, era o retribuție care ar fi satisfăcut și pe un specialist străin, deoarece în Țara Romînească, la acea dată, salariile unor profesori de frunte erau în jurul sumei de 300 de lei lunar. Numai după ce nu a găsit persoana corespunzătoare dinlăuntrul țării, Davila, care în adresa sa din 22 octombrie 1860 arată că s-a zbătut timp de 6 ani „cu formarea grădinii", vrînd să ajungă la un sfîrșit, propune Ministerului ca, o dată cu plecarea lui în Franța să fie autorizat a angaja un director, precum și un grădinar specialist, „spre a putea fi o bună înțelegere între acești amploiați". De asemenea trebuie rectificată mențiunea din V. A. Ureche: *Istoria școalelor*, vol. III, p. 215, unde se afirmă că: „la 1 mai 1858 ia inițiativa înființării unei Grădini botanice, pe cîmpia de la Cotroceni, plătind pentru loc embatic la mînăstirea Cotroceni", faptele fiind (după cum am văzut) altele.

Am înmănunchiat aci cîteva date culese din actele pe care le-am putut cerceta [1]. Credem că acest material poate contribui cu folos la întregirea istoricului în legătură cu începuturile Grădinii botanice, privind cu deosebire perioada de zbucium, cheltuit cu atîta abnegație de acela care a fost Carol Davila, a cărui operă a avut norocul încununării prin venirea în fruntea treburilor Țării a domnitorului Alexandru Ioan Cuza.

★

Seculara, dar mereu întinerita și înfrumusețata Grădină botanică din capitala Republicii noastre, constituie astăzi, alături de sora ei mai tînără, din străvechiul Cluj, mîndria strădaniilor la care și-au împletit ostenelile, alături de directorii ei (D. Grecescu, D. Brîndză etc.), poporul muncitor, în ale cărui destine stă și avîntul științei și ridicarea învățămîntului. Grija neprecupețită a regimului nostru de democrație populară pentru cercetarea științifică, pentru valorificarea resurselor naționale și formare de specialiști în domeniul farmaciei, vine astăzi să întregească, ca un corolar, persistența dr. Davila pentru realizarea bazei materiale de cercetare științifică a variatei și medicamentoasei „flore valahe".

---

[1] Arhivele statului, dosarele Ministerului Instrucțiunii Publice, T. R. 4 296/1856 și 688/1860.

Dintru început Grădina botanică a servit ca bază de învățămînt Școlii de medicină, căci în 1863 aci își făceau practica 20 elevi „botaniști" pentru care se procurase sculele necesare.

Indicele de clasificare: 61(09):635.977.2

R E C E N Z I I

METODE FIZICO-CHIMICE DE ANALIZĂ

Chim. **I. Bănățeanu**, ing. **A. Călușaru**, ing. **Z. Slabu**

Editura tehnică, 1961, 450 p.

Este cunoscut faptul că în ultima vreme metodele fizico-chimice de analiză s-au impus din ce în ce mai mult în practica laboratoarelor, deoarece aceste metode sînt caracterizate prin precizie, simplitate și rapiditate în determinări, măsurile efectuîndu-se cu mai mare exactitate prin folosirea instrumentelor, decît cu ochiul liber.

Lucrarea este foarte binevenită, fiind prima lucrare romînească de acest fel și umple un gol în literatura științifică de specialitate.

Sînt prezentate principiile metodelor fizico-chimice de analiză, aparatura și modul de lucru, precum și rețetele practice de analiză din diferite domenii de activitate: metalurgie, chimie, farmacie etc.

Lucrarea este împărțită în 11 capitole, cuprinzînd metode electro-chimice, metode fizice și metode radiochimice.

Primele 8 capitole cuprind, alături de metodele și aparatele de analiză electrochimică, noțiunile de bază ale electrochimiei necesare pentru înțelegerea principiilor metodelor și a posibilităților generale de aplicare.

Astfel, în primul capitol se tratează conductometria atît în joasă frecvență, cît și în înaltă frecvență. Sînt descrise titrarea conductometrică, instrumentele de măsurat conductibilitatea, precum și aplicațiile practice.

Capitolul următor este dedicat dielcometriei (DK-metriei) descriindu-se domeniul de activitate, principiul metodei, celulele de măsurat, precum și aplicațiile practice.

Urmează apoi un capitol în care se tratează potențiometria. Se dau noțiuni asupra tensiunii electromotoare și a potențialelor de electrod și se descriu aplicațiile lor.

Astfel, se tratează titrarea potențiometrică a acizilor și a bazelor în reacțiile de precipitare, precum și în reacțiile de oxidoreducere. Capitolul se încheie cu descrierea aparatelor și a instalațiilor de măsurare a tensiunii elctromotoare.

pH-metria este tratată separat în capitolul al IV-lea, avînd în vedere tipurile speciale de electrozi.

Capitolul al V-lea tratează polarografia. Sînt prezentate principiile polarografiei și se descriu aparatele folosite pentru înregistrarea curbelor curent-tensiune, precum și instalațiile auxiliare.

În continuare sînt descrise metodele polarografice cantitative și aplicațiile acestei metode în metalurgie, în analiza minereurilor, a anionilor și a substanțelor organice.

Capitolele al VI-lea și al VII-lea sînt dedicate amperometriei și coulometriei.

Capitolul al VIII-lea încheie prima parte a cărții, tratînd electrogravimetria și separările electrolitice. Se descriu principiile, metodele și aparatele de măsurat electrogravimetrice, precum și aplicațiile practice.

Partea a doua a lucrării tratează analizele fizice, în special analiza spectrală.

Astfel capitolul al IX-lea este dedicat analizei optice de absorbție, fiind tratate atît metodele fotometrice de analiză, cît și spectrometria de absorbție.

Capitolul al X-lea tratează analiza spectrală de emisie descriindu-se atît metodele spectrometrice cu prisme, cît și fotometria în flacără.

Ultima parte a lucrării cuprinde metodele radiochimice, metode care încep să fie din ce în ce mai mult folosite în laboratoarele din țara noastră.

Astfel în capitolul al XI-lea sînt prezentate noțiuni strîns legate de acest domeniu de analiză, metode și instalații de măsurare a radioactivității. Se arată în continuare erorile în măsurarea radiațiilor și se descriu analiza bazată pe radioactivitatea naturală, analiza prin activare, precum și analiza cu trasori radioactivi.

Lucrarea a apărut în condiții grafice foarte bune, numeroase figuri și tabele completînd conținutul lucrării.

Această lucrare este un prețios ajutor pentru farmaciștii, chimiștii și inginerii chimiști din laboratoare și institute de cercetări.

L. Armășescu

ANALIZ LECARSTVENNÎH FORM (ANALIZA FORMELOR MEDICAMENTOASE — MANUAL PRACTIC)

I. M. Perelman

Medghiz-Leningrad, 1961, ediția a 3-a revăzută și adăugită, 615 p.

A 3-a ediție a acestui manual este completată cu materialele suplimentare, privind analiza preparatelor farmaceutice noi și formelor farmaceutice, care au intrat în practica farmaceutică în ultimii ani. Materialul mai cuprinde metodele noi, folosite în analiza medicamentelor.

Manualul este destinat pentru uzul cadrelor, care se perfecționează în analiza farmaceutică, pentru participanții la cursurile de perfecționarea farmaciștilor și pentru cei, care lucrează în mod practic la determinarea calității medicamentelor.

Acest manual este împărțit în 3 capitole mari, fiecare avînd următoarele subcapitole:

Capitolul I — Laboratorul central de analize și control.

— Metodele fizico-chimice generale moderne, folosite la analiza medicamentelor.

Capitolul al II-lea — Analiza preparatelor anorganice.

— Reacții de identificare și determinare cantitativă a preparatelor de origine organică.

— Folosirea solvenților neapoși în analiza substanțelor medicamentoase.

Capitolul al III-lea — Analiza substanțelor medicamentoase cu compoziție necunoscută.

— Metodele, folosite pentru analiza amestecurilor medicamentoase.

— Metodele speciale folosite pentru analiza substanțelor medicamentoase, în funcție de grupările funcționale.

— Controlul interfarmaceutic și metodele speciale.

În ceea ce privește gruparea materialului în cadrul fiecărui capitol, pentru a nu repeta farmacopeea, analiza preparatelor de origine minerală nu este redată sub formă de monografii, ci ca anioni și cationi. Astfel, pe de o parte se totalizează materialul redat, iar pe de altă parte se evită repetările. În principiu, preparatele de origine organică sînt redate în concordanță cu programul cursului teoretic de chimie farmaceutică; ținînd seamă că studenții, care învață analiza farmaceutică, posedă deja cunoștințe despre chimia organică, anorganică, analitică și farmaceutică, autorul a redat cunoștințele teoretice respective, sub formă foarte concisă. Redarea materialului se limitează la ilustrații, ecuații chimice și la scurte generalizări înaintea fiecărui capitol, mai ales în ceea ce privește partea de chimie organică.

La descrierea unor preparate, în afară de metodele din farmacopee, sînt redate în limita posibilităților și alte metode nestandardizate, sau se indică literatură corespunzătoare.

Analiza formelor medicamentoase este redată în principiu pe baza lucrărilor efectuate în sectorul de analitică din Institutul de cercetări chimico-farmaceutice din Leningrad, sub conducerea lui B. A. Brodskii (1872—1939), doctor în științe farmaceutice și, ulterior, în cadrul catedrei de chimie farmaceutică a Institutului chimico-farmaceutic din Leningrad.

La alcătuirea acestui manual, autorul a folosit și experiența altor instituții, ca de exemplu: lucrările Institutului central de cercetări farmaceutice ale Laboratorului de cercetări științifice analitice din cadrul Institutului de cercetări din Harkov, lucrările Laboratorului de analiză și control din Moskova și altele.

O atenție deosebită este acordată metodelor fizico-chimice folosite în cercetare, deoarece fără cunoașterea acestora munca chimistului sau a farmacistului analist nu va da rezultate satisfăcătoare.

Astfel, manualul cuprinde date cu privire la metodele de refractometrie, polarimetrie, fotometrie, potențiometrie, polarografie, cromatografie de adsorbție și altele.

Autorul recomandă ca studenții să aibă cunoștințe practice cu privire la metodele menționate, cu toate că programul de învățămînt nu prevede toate aceste metode.

Metodele de control interfarmaceutic sînt de asemenea redate sub formă concisă. După fiecare capitol se citează literatura respectivă, apărută pînă, inclusiv, în anul 1957; literatura mai recentă se citează numai în cazuri excepționale.

Cartea prezintă un interes deosebit pentru farmaciști și chimiști, cadrele laboratoarelor de analiză și control și industria chimico-farmaceutică.

M. Dobrovici

UCEBNIK FARMAKOLOGHII (MANUAL DE FARMACOLOGIE)

N. V. Kovalenko

Medghiz-Leningrad, 1961, ediția a 4-a, revăzută și completată, 326 p.

Cartea conține o parte introductivă, în care sînt indicate date scurte cu privire la istoricul farmaciei din U.R.S.S.

Manualul este împărțit în 3 capitole mari, fiecare avînd subcapitole.

Receptura tratează următoarele subiecte: farmacia în sistemul ocrotirii sănătății sovietice; noțiunea de medicament; rețetele și regulile de prescriere a medicamentelor; forme medicamentoase solide; forme medicamentoase lichide; preparate galenice.

Farmacologia generală tratează următoarele subiecte: căile de introducere a medicamentelor în organism, acțiunea substanțelor medicamentoase, condițiile care determină caracterul substanțelor medicamentoase; modificările pe care le suferă medicamentul în organism și căile de eliminare a medicamentului din organism.

În acest capitol sînt tratate de asemenea și problemele de radiofarmacologie.

Farmacologia specială cuprinde grupul de medicamente, care acționează asupra sistemului nervos central; medicamentele, care acționează în speță asupra terminațiilor nervilor senzitivi; medicamentele, care acționează de preferință asupra terminațiilor nervilor centrifugi; medicamentele cardiovasculare; medicamentele, care acționează asupra uterului; medicamente tisulare; medicamente antimicrobiene, medicamente chimioterapeutice cu acțiunea specifică asupra microorganismelor care produc diferite boli; substanțe insecticide.

De asemenea, cartea conține tabele cu privire la substanțele toxice cu acțiune puternică, care nu pot fi eliberate din farmacie fără rețeta medicului, și tabelul de medicamente, care pot fi eliberate din farmacii și puncte farmaceutice fără rețetă.

Materialul sus-menționat este tratat de autor sub o formă suficient de amănunțită, încît manualul poate fi recomandat cu succes pentru unitățile învățămîntului medicofarmaceutic.

M. Dobrovici

R E F E R A T E

APLICAREA POTENŢIOMETRIEI PENTRU DETERMINAREA GUAIACOLSULFONATULUI DE POTASIU, **J. Plotkowiak** şi **Z. Plotkowiakowa**, Acta Pol. pharm., 1961, vol. 18, nr. 4, p. 319—323.

În vederea aplicării guaiacolsulfonatului de potasiu (tiocol) în terapeutică ca substituent pentru guaiacol, conţinutul său trebuie să fie determinat din proporţia sa în guaiacol. Metodele cunoscute pentru analiză nu iau în seamă acest principiu. Scopul autorilor a fost să pregătească condiţiile în care va fi posibil să se determine guaiacolsulfonatul de potasiu pe baza prezenţei unei grupări —OH libere în molecula substanţei.

În acest scop ei au aplicat cu succes o metodă de analiză potenţiometrică, folosind ca solvent un amestec de alcool n-propilic, n-pentan şi apă (30:5:5), titrarea făcîndu-se cu hidroxid de sodiu.

I. Popa

CANTITATEA DE ALCALOIZI ÎN ACONITUM DIVERGENS PANČ. ÎN FUNCŢIE DE TEREN, **R. Nikolici**, Archiv za farm. (Belgrad), 1961, vol. XI, nr. 3—4, 157—168.

Studii făcute asupra plantei *Aconitum divergens* Panč., care creşte mai ales în munţii din Serbia, cu privire la cantitatea de alcaloizi, aconitine, cenuşă şi umiditatea tuberelor, ca şi variaţiile acestora în cursul genezei ontogene în conexiune cu factorii ecologici.

S-a dovedit că variaţiile în cantităţile de alcaloizi în tubere sînt legate de acelea ale intensităţii luminii, de umiditatea şi altitudinea terenului. Cantitatea de azot din teren este de o mare importanţă ca şi factorii climaterici ai perioadei de vegetaţie. Pentru acest motiv tuberculii de aconit de o bună calitate, proveniţi de la *Aconitum divergens* Panč., pot fi obţinuţi de la acele exemplare care cresc într-un spaţiu deschis la o altitudine de 1 600—2 000 m, dacă, atît tuberele bătrîne, cît şi cele tinere sînt recoltate în perioada de înflorire şi în perioadele de vegetaţie mai uscate.

I. Popa

STUDIUL REZISTENŢEI SOLUŢIILOR UNOR SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE LA ACŢIUNEA ULTRASUNETULUI, **G. A. Vaisman, M. I. Gurevici, E. S. Skvirskaia**, Apt. Delo, 1961, nr. 5, p. 11.

În această lucrare autorii au studiat influenţa ultrasunetului asupra soluţiilor medicamentoase de natură organică şi anorganică, care în condiţii obişnuite nu sînt suficient de stabile. Experienţele cu fiecare preparat au fost repetate de mai multe ori, folosind de fiecare dată soluţii proaspete ale substanţelor respective.

Drept criterii pentru stabilitatea preparatelor la acţiunea ultrasunetului au fost luate în considerare modificările aspectului exterior şi ale pH, cît şi prezenţa produşilor de descompunere.

Acestea au fost comparate cu indicii iniţiali ai acestor soluţii — pînă la supunerea lor la acţiunea ultrasunetelor.

Experienţa s-a efectuat în următoarele condiţii:

— frecvenţa de oscilaţie 800 kgC;

— intensitatea ultrasunetului 0,2—2,5 waţi/cm^2;

— timpul de expunere 15—30 minute.

Acţiunea ultrasunetului asupra soluţiilor a avut loc în cilindri de sticlă a căror bază a fost acoperită cu un strat subţire de cauciuc.

Din datele experimentale reiese că:

— Soluţiile de clorură de sodiu, clorură de potasiu, tiosulfat de sodiu nu se modifică vizibil în condiţiile amintite de lucru.

— Soluțiile de acid ascorbic și fenol, de asemenea, au fost suficient de stabile.

— Rezorcina, salicilatul de sodiu, sarea de sodiu a acidului paraaminobenzoic se oxidează relativ ușor.

— Soluțiile de adrenalină și novocaină se oxidează ușor și se colorează în roz-galben.

— În prezența acidului ascorbic (stabilizator) soluțiile de novocaină rămîn nemodificate.

— Sulfații de magneziu și zinc hidrolizează parțial și în urma acestui fenomen scade pH soluțiilor.

— Solubilitatea gluconatului de calciu se micșorează sub acțiunea ultrasunetelor.

— Soluțiile de iodură de potasiu se descompun rapid cu separarea de iod liber.

M. Dobrovici

METODA IODCLOROMETRICĂ PENTRU DETERMINAREA IHTIOLULUI ÎN PREPARATUL PUR, SOLUȚII ȘI UNGUENTE, **P. P. Suprum,** Apt. Delo, 1961, nr. 4, p. 38.

S-a stabilit o metodă iodclorometrică pentru dozarea ihtiolului ca atare și în formele farmaceutice (soluții, unguente).

Metoda se deosebește de cele existente pentru dozarea cantitativă a ihtiolului prin aceea că este rapidă, comodă și suficient de exactă.

Sa arătat posibilitatea dozării aproximative a sulfului legat organic în ihtiol, aplicînd metoda volumetrică prin folosirea soluției de clorură iodică 0,1 n.

S-a stabilit următoarea metodică de dozare cantitativă a ihtiolului.

a) *Dozarea ihtiolului pur.*

Circa 0,1 g preparat (exact cîntărit) se dizolvă în 50 ml apă caldă, într-un balon cotat de 100 ml. După răcire la temperatura camerei conținutul se completează cu apă la semn; 5 ml din soluția de ihtiol se aduc într-un balon cotat de 500 ml, se adaugă 150—200 ml apă distilată; 25—30 ml soluție de clorură iodică 0,1 n, se agită și se încălzește la 60—70°, menținînd lichidul de dozat la această temperatură timp de cel puțin o oră. Soluției i se adaugă 15 ml soluție iodid de potasiu 10% și se titrează cu soluție de tiosulfat de sodiu 0,1 n. Prin experimentări s-a stabilit că, dacă amestecul se menține la temperatura sus-menționată mai puțin de 1 oră și în lucru se ia o cantitate mai mare de 0,05 g preparat pentru o determinare, se obțin rezultate crescute.

b) *Determinarea ihtiolului în unguent.*

Circa 10 g unguent, cu conținut de 10% ihtiol (exact cîntărit) se introduc într-un balon de 10 ml cu fund plat. Se adaugă 25 ml benzină, se încălzește pe baie de apă fierbinte pînă la omogenizarea amestecului, se trece în pîlnia de separare reziduul, se spală cu 30 ml apă fierbinte, soluția de spălare se adaugă în aceeași pîlnie de separare, se agită.

Soluția apoasă se filtrează într-un balon cotat de 100 ml, iar soluția benzenică se spală cu 15—10 ml apă caldă, pînă la înlăturarea ihtiolului. Apele de spălare se filtrează în același balon cotat.

După răcire la temperatura camerei soluția se aduce cu apă la semn.

Mai departe se procedează conform metodei indicate pentru dozarea ihtiolului pur.

Aplicînd o formulă adecvată se poate calcula cantitatea de ihtiol în forma farmaceutică.

M. Dobrovici

STUDIU ASUPRA OBȚINERII EXTRACTELOR DIN RIZOMA DE SCOPOLIA, PRIN PRESAREA MATERIALULUI UMECTAT (Comunicarea a II-a), **F. I. Novikov,** Apt. Delo, 1961, nr. 4, p. 17.

Prin folosirea procedeului de presare a materialului umectat s-a ajuns la simplificarea procesului tehnologic aplicat la extragerea principiilor activi din rizoma de scopolia.

S-a stabilit durata optimă a timpului de umectare, înainte de presare.

Prin acest procedeu s-au obținut extracte (sucuri) primare, secundare, terțiare și cuaternare.

De asemenea, s-a stabilit că durata de umectare are o influență foarte mare asupra randamentului extragerii substanțelor active în cazul primului extract; influență mai mică are în cazul celei de a doua extracții, și practic nu influențează a treia și a patra extracție.

Randamentul total de alcaloizi, după a 4-a prelucrare a materiei prime a fost de 90,6%, iar randamentul total al substanțelor extractive a fost 87,7%.

Din datele experimentale obținute reiese că folosirea metodei de umec-

tare înainte de extragere scurtează timpul de extragere.

Prin presarea materialului umectat pot fi obținute preparate galenice ca: extracte lichide 1:1 și tincturi 1:10.

M. Dobrovici

FOLOSIREA FILTRELOR DE STICLĂ ÎN PRACTICA FARMACEUTICĂ, **N. I. Burka, V. S. Klebanova,** Apt. Delo, 1961, nr. 4, p. 61.

Filtrînd comparativ soluțiile prin hîrtia de filtru și vată — procedeu folosit frecvent în practica farmaceutică și prin folosirea filtrelor de sticlă, s-a ajuns la concluzia că filtrarea prin filtre de sticlă prezintă următoarele avantaje:

— asigură chiar după prima filtrare soluții perfect clare;

— prezintă viteza necesară pentru filtrare;

— înlătură posibilitatea de adsorbție a substanțelor dizolvate;

— înlătură pierderi de soluții;

— pot fi ușor curățate și sterilizate.

În urma experiențelor efectuate comparativ prin ambele procedee de filtrare s-a tras concluzia că filtrele de sticlă pot fi folosite cu succes în practica farmaceutică și, dintre cele 4 dimensiuni de filtre de sticlă folosite, cel mai indicat pentru filtrarea soluțiilor injectabile este filtrul nr. 3, acesta avînd dimensiunea porilor egală cu 3—20 μ.

M. Dobrovici

DETERMINAREA ARSENULUI ÎN ARENAL, **V. M. Șeverdeaeva, S. P. Bîstrov,** Apt. Delo, 1961, nr. 4, p. 42.

Deoarece metoda pentru dozarea arsenului în arenal introdusă în Farmacopeea sovietică, ed. a VIII-a este foarte lungă și complicată, și adesea dă rezultate mărite, în urma cercetărilor efectuate, privind dozarea arsenului în arenal prin metoda bromometrică, s-a ajuns la concluzia că metoda bromometrică dă rezultate mai reproductibile și este mult mai simplă.

Această metodă a fost recomandată de a fi introdusă în Farmacopeea sovietică ed. a IX-a.

Metoda de dozarea bromometrică a arsenului din arenal se reduce la următoarele:

Circa 0,2 g arenal (exact cîntărit) se introduc în balon conic de 200 ml. Se adaugă 10 ml acid azotic sau 10 ml acid sulfuric concentrat. Amestecul se încălzește pe sită de azbest pînă la apariția vaporilor albi de anhidridă sulfurică.

În amestecul răcit se adaugă 0,3 g sulfat de hidrazină, avînd grijă ca acesta să nu atingă pereții vasului.

Soluția din nou se încălzește pînă la apariția vaporilor albi de anhidridă și se mai încălzește moderat încă 20 de minute.

Soluției răcite i se adaugă 50 ml apă distilată și 3 picături soluție alcalină de roșu de metil 0,02%.

Soluția se încălzește pînă la fierbere și se titrează cu soluție de bromid-bromat pînă la decolorare.

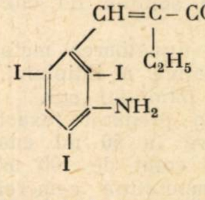
Paralel se face și proba de control.

Comparînd rezultatele analitice obținute prin metoda bromometrică și prin metoda descrisă în Farmacopeea sovietică ed. a VIII-a s-a stabilit că metoda bromometrică dă rezultate de 4 ori mai reproductibile decît cea din Farmacopeea, ed. a VIII-a.

M. Dobrovici

INFLUENȚA FORMEI FARMACEUTICE ASUPRA EFECTULUI DE CONTRASTARE A ACIDULUI DEHIDROIOPANIC ÎN COLECISTOGRAFIE, **L. Krowczynski** și **J. Surowiecki,** Acta Pol. pharm., 1961, anul 18, nr. 4, p. 297—300.

Examenul radiologic al acidului a-etil (2,4,6-triiodofenilamino)-cinamic, numit acid dehidroiopanic (N. D. Bilijodon-Na, Cistobil, Telepaque) arată că la administrarea orală, acidul nu dă nici un efect de contrastare cistografic.



Acidul dehidroiopanic, fixat prin precipitare pe amidon de orez și granulat cu dihidrocodeină și clorhidrat de papaverină, medicamente care inhibă peristaltismul și monolaurat de polioxietilensorbitan (Tween 20), s-a dovedit a produce o umbrire potrivită a vezicii biliare.

Autorii au examinat, de asemenea, toxicitatea granulatelor și au determinat o interrelație între raportul de resorbție, toxicitate și efectul de contrastare colecistografic.

I. Popa

ALGOSEDIN

ANALGEZIC

Se prezintă sub formă de fiole a 5 ml, conţinînd soluţie 50%, şi sub formă de comprimate a 0,50 g fenildimetil-pirazolon-metilaminometansulfonat de sodiu.

Produs cu acţiune analgezică, antireumatică, şi antipiretică, avînd în acelaşi timp şi o acţiune antispastică.

Algosedinul este indicat în stări dureroase de diverse etiologii : colici biliare şi renale, dureri postoperatorii, mialgii, nevralgii. lumbago, sciatică, cefalee, precum şi în gripă şi în stări febrile.

La adulţi se administrează 1—2 comprimate, de 1—2 ori pe zi, sau 2—5 ml, de 1–2 ori pe zi, în injecţii profund intramusculare sau intravenoase.

La copii se administrează $^1/_4$ pînă la 1 şi jumătate comprimat pe zi, după vîrstă ; nu se recomandă prescrierea produsului sub formă injectabilă.

Comprimatele vor fi dezintegrate în puţină apă înainte de întrebuinţare.

Tub cu 10 comprimate.

Cutii cu 5 fiole a 5 ml.

Produs al *Fabricilor de medicamente*
„TABLETA“ şi *„FIOLA“*, Bucureşti

NIPAFUNGIN

ANTIFUNGIC

Se prezintă sub formă de drajeuri conţinînd: paraoxibenzoat de metil 0,05 g; vitamină B_1 0,005 g; vitamină B_2 0,01 g; vitamină B_6 0,01 g; vitamină PP 0,01 g.

Paraoxibenzoatul de metil este un puternic fungistatic şi fungicid. Cele 4 vitamine din grupul B (B_1, B_2, B_6, PP) înlătură carenţa în aceste vitamine, totdeauna existentă într-un anumit grad, atunci cînd se administrează antibiotice cu spectru larg de acţiune (aureociclină, cloramfenicol) etc.

Nipafungin este indicat în profilaxia şi tratamentul micozelor (bucale, faringiene, rectale, vaginale), care apar în urma administrării antibioticelor cu spectru larg de acţiune.

Produsul este contraindicat să se administreze la bolnavii cu insuficienţă renală sau hepatică.

Tratamentul curativ va fi completat, atît la copii, cît şi la adulţi, prin badijonări locale cu soluţie alcoolică sau uleioasă 5—10% de paraoxibenzoat de metil.

Dacă în cursul tratamentului curativ cu nipafungin apar ascensiuni febrile sau diaree se întrerupe administrarea.

Flacon cu 30 de drajeuri.

Produs al Fabricii de medicamente „TABLETA“, Bucureşti.

SUMMARY

GENERAL REPORTS — Pag.

D. **Bedeleanu** — Problems of pharmacy at the fifth International Congress of Biochemistry, Moscow 10—16 August 1961 129
G. **Spech.** — Contributions to the manufacture and valorization of chaniazulen in our country . 139

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

C. Popescu, V. Stănescu, Marieta Beaca, Dumitra Zubrov, Raisa Motocescu, Letiţia Lorenţ, Nadejda Pîslăraşu, Cornelia Fica — Uses of tensioactive substances and new pomade basic substances in magistral- and standard preparations 149
O. Contz, Marcela Gheorghiu, Al. Juracec — Chromatographic study of the alkaloids of certain aconitum species in the Roumanian People's Republic 159
A. Teitel, P. Gheorghiu, Viorica Bratu, V. Stroescu, Em. Manolescu, M. Vanghelovici, Cătălina Demetrescu, P. Gane, A. Popa, Ritta Schwartz — On the antituberculous activity of certain new hydrazid substitutes of the α-benzoilaminocinnamic series (Note I) 169

TECHNIQUE RATIONALIZATION OF WORK

C. Apreotesei — Electrophoregram determinator (GDEF) 175

HISTORY OF PHARMACY

C. Bercuş, V. Molin — New data in connection with the organization of the botanical Gardens in Bucharest 177

REVIEWS

REPORTS

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINREFERATE — Pag.

D. Bedeleanu — Pharmazeutische Fragen auf der V. Internationalen Tagung für Biochimie in Moskau, 10—16. August 1961 129
G. Spech — Zur Herstellung und Verwertung von Chamazulen in Rumänien 139

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

C. Popescu, V. Stănescu, Marieta Beaca, Dumitra Zubcov, Raisa Motocescu, Letiţia Lorenţ, Nadejda Pîslăraşu, Cornelia Fica — Anwendungen der tensioaktiven Stoffe und neue Salbengrundlagen für Magistral- und Fertigräparate 149
O. Contz, Marcela Gheorghiu, Al. Juracek — Chromatographische Untersuchung der Alkaloide gewisser in der Rumänischen Volksrepublik vorkommenden Aconitumarten 159
A. Teitel, P. Gheorghiu, Viorica Bratu, V. Stroescu, Em. Manolescu, M. Vanghelovici, Cătălina Demetrescu, P. Gane, A. Popa, Ritta Scwartz — Über die antituberkulöse Wirksamkeit neuer substituierter Hydrazide aus der Reihe der α-Benzoilaminozimtsäure (I. Mitteilung) . . 169

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

C. Apreotesei — Ein Determinator für Elektrophoregramme (DEP) 175

GESCHICHTE DER PHARMACIE

C. Bercuş, V. Molin — Neue Berichte über die Errichtung des Botanischen Gartens in Bukarest . 177

BUCHBESPRECHUNGEN

REFERATE

FARMACIA Nr. 3/1962

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag.

Farm. **D. Bedeleanu** — Probleme de farmacie la al V-lea Congres internațional de biochimie (Moscova 10—16 august 1961) . . . 129

Farm. dr. **G. Spech** — Contribuții la fabricarea și valorificarea chamazulenei în țara noastră 139

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. **C. Popescu**, farm. **V. Stănescu**, farm. **Marieta Beaca**, farm. **Dumitra Zubcov**, farm. **Raisa Motocescu**, farm. **Letiția Lorenț**, farm. **Nadejda Pîslărașu**, farm. **Cornelia Fica** — Noi baze de unguente pentru preparatele magistrale și tipizate 149

Farm. ing. **O. Contz**, farm. **Marcela Gheorghiu**, dr. **Al. Iuracec** — Studiul cromatografic al alcaloizilor din unele specii de **Aconitum** din Republica Populară Romînă 159

Prof. **A. Teitel**, conf. **P. Gheorghiu**, dr. **Viorica Bratu**, dr. **V. Stroescu**, dr. **Em. Manolescu**, prof. **M. Vanghelovici**, chim. **Cătălina Demetrescu**, dr. **P. Gane**, dr. **A. Popa**, chim. **Ritta Schwartz** — Asupra activității antituberculoase a unor noi hidrazide substituite din seria acidului α-benzoilaminocinamic (Nota I) 169

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Col. farm. dr. **C. Apreotesei** — Determinator pentru electroforegrame (DEF) 175

ISTORIA FARMACIEI

C. Bercuș, **V. Molin** — Date noi în legătură cu înființarea Grădinii botanice din București 177

RECENZII

REFERATE

I. P. 2, c. 466

Lei 6

E 2159

R

REFERALVĂ

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : farm. dr. I. POPA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU,
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI :

Farm. col. C. APREOTESEI, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. L. ENESCU (Iași), farm. EMILIA FAINIȘ, farm. Z. FÎRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU-STOIAN, farm. V. IONESCU, prof. L. MARTONFY (Tg. Mureș), prof. AL. MAVRODIN, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, conf. E. PUȘCARU, farm. T. STAN

4

aprilie 1962

EDITURA MEDICALĂ

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

А. Швейгер, В. Попович, А. Шпитцер — Реология и ее значение в фармацевтике 193

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В. Зотта, Д. Оцеляну, Аурора Мораид, К. Кирица, А. Мавродин — Исследования соединений моноэфир-алкил-резорциновогo класса (VII)—Новые соединения антигелминтового действия 203

Н. Цукель, Василика Антонеску, Ш. Моисеску — К вопросу изучения стабильности растворов хлоралгидрата и луминал-натрия 213

А. Тейтель, М. Вангелович, доцент *П. Георгиу, В. Строеску,* хим. *Виорика Брату,* хим. *Каталина Деметреску, Э. Манолеску, З. Попеску, А. Попа* — Изучение антитуберкулезной активности ряда гидразидных производных из серии α-бензоиламиноцинамоммовой кислоты и и фенилуксусной кислоты (сообщение II) 219

П. Георгиу, К. Марку, Виорика Брату, Д. Добреску, М. Манукиян, В. Строеску, А. Попа, Э. Попеску, Ритта Шварц — Изучение антитуберкулезного действия ряда новых производных тимочевины (4-метилтиазолин-мочевины) 229

ТЕХНИКА И РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

В. Чокэнеля, И. Бан, В. Филипаш, С. Винци, С. Прекуп — Изучение ряда эксципиентов на основе желатина для различных галеновых препаратов продолжительного действия 235

В. Лупя, В. Бодяну — К вопросу изучения содержания меди в хлебе выпеченном из муки различной степени экстракции 239

Елена Редник — Новые аспекты формулирования офтальмологических рецептов. Сочетание антибиотиков с различными химическими продуктами 243

ФАРМАКОПЕЯ

Елена Иоакимеску, Флорентина Платон — К вопросу изучения определения алкалоидов в *Tinctura Belladonnae* 247

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

ARTICLES GÉNÉRAUX

A. Schweiger, V. Popovici, A. Spitzer — La rhéologie et son importance pour la pharmacie . 193

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

V. Zotta, D. Oţeleanu, Aurora Morait, C. Chiriţă, Al. Mavrodin — Recherches concernant la classe monoéther-alchilrésorcinalique (VII). Nouveaux composés à action antihelminthique 203

N. Ţuchel, Vasilica Antonesco, St. Moisesco — Contributions à l'étude de la stabilité des solutions d'hydrate de chloral et luminal sodique 213

A. Teitel, P. Gheorghiu, Viorica Bratu, V. Stroesco, Em. Manolesco, M Vanghelovici, Cătălina Demetresco, P. Gane, A. Popa, Rita Schwartz — L'étude de l'activité antituberculeuse de certains dérivés hydrazidiques de la série de l'acide α-benzoïlamino-cinnamique et de l'acide phényl-acétique (Note II) 219

P. Gheorghiu, C. Marcou, Viorica Bratu, D. Dobresco, M. Manuchian, V. Stroesco, A. Popa, Em. Popesco, Rita Schwartz — L'étude de l'action antituberculeuse de certains nouveaux dérivés de thiourée (4-méthylthiasoline-thiourée) 229

TECHNIQUE ET RATIONALISATION DU TRAVAIL

V. Ciocănelea, I. Ban, V. Filipaş, S. Cinţi, S. Precup — L'étude de certains excipients pour différents formules galéniques à action prolongée 235

V. Lupea, V. Bodeanu — Contribution à l'étude de la teneur en cuivre du pain obtenu à partir de la farine de différentes extractions 239

Elena Rednic — Nouveaux aspects dans les prescriptions magistrales ophtalmologique Associations d'antibiotiques avec divers produits chimiques 243

PHARMACOPÉ

Elena Ioachimesco, Florentina Platon — Contributions à l'étude du dosage des olkaloïdes de la teinture de belladone 247

ANALYSES

[stamp] 1883

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telefon 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 4 APRILIE 1962

Reologia şi importanţa ei pentru farmacie

Farm. A. Schweiger, farm. ing. V. Popovici, farm. A. Spitzer

Dintre stările de agregare pot fi definite exact numai două, și anume starea solidă, care cuprinde corpurile avînd structură cristalină rigidă, și starea gazoasă, caracterizată printr-o lipsă totală de structură.

Definirea stării lichide se lovește de greutăți, nemaivorbind de starea semisolidă-semilichidă. Dintre aceste substanțe de asemenea stare, unele au structură de macromolecule liniare și se întrebuințează tot mai mult în farmacie cu diverse scopuri. Din posibilitățile lor de utilizare putem cita cîteva : în terapeutică (antidiareice, emoliente, mijloace de mascare, laxative), corectoare de gust, agenți de suspendare, materii de bază pentru unguente, aglutinante la granulări etc.

Fenomenele observate cu ocazia preparării formelor farmaceutice de consistență *moale*, adică semisolidă-semilichidă, în care intră asemenea substanțe, pînă nu de mult au fost explicate numai pe baza observațiilor practice, dar tehnologia farmaceutică a rămas datoare cu explicațiile teoretice și cu cercetarea legilor pe baza cărora au loc acestea.

Nu se poate afirma că toate fenomenele au fost între timp clarificate. dar pe baza cunoștințelor chimiei fizicale și a cercetărilor în domeniul coloizilor, astăzi sîntem în situația de a da un răspuns mai cuprinzător și mai precis.

Pînă mai ieri, pentru a determina, pentru a caracteriza organoleptic anumite forme farmaceutice, în vorbirea curentă s-au folosit unele calificative, parvenite prin simțurile tactile. Așa de exemplu se spune despre o alifie că este asemănătoare untului, se califică vaselina după proprietatea ei de a fi filantă, se consideră ca bune pilulele dacă au consistența unui aluat sau se pretinde ca masa supozitoarelor să fie „plastică".

Noțiunea de consistență exprimă totalitatea acelor proprietăți ale unui corp prin care acesta se opune la orice schimbare de formă sau volum. Cu studiul consistenței, precum și cu al schimbărilor intervenite sub influența factorilor interni și externi, se ocupă reologia sau, cum se mai numește, mecanica fizico-chimică a sistemelor disperse.

Reologia (*Rheos* = curent ; *logos* = știință) este știința curgerii substanțelor sub acțiunea forțelor de forfecare sau, exprimat altfel, studiul deformării continue a substanțelor. Forfecarea sau tăierea este starea de solicitare în secțiunea unui corp, datorită forțelor tangențiale care tind să

provoace o alunecare a unei secțiuni peste secțiunea vecină. Aceste forțe apar la amestecare, batere, triturare și agitare.

Deci, obiectul reologici este studiul corelației dintre tensiune, schimbarea formei și timp, precum și al acțiunii altor factori, ca temperatură, structură internă etc., exercitată asupra acestora.

Dacă asupra unui corp acționează forțe exterioare, în interiorul lui se nasc tensiuni care se opun forțelor. Ca rezultantă a acestor forțe, corpul se deformează.

Inainte de a se ocupa de studiul deformațiilor plastice, se vor recapitula cîteva noțiuni de viscozimetrie, necesare înțelegerii fenomenelor.

Viscozitatea este frecarea sau rezistența opusă curgerii în interiorul unui lichid. Ea este o proprietate fizică importantă, fiind determinată de caracterul curgerii, de forma și de mărimea moleculelor, precum și de natura și tăria forțelor intermoleculare care domnesc în acel lichid. Factorii aceștia sînt în funcție de constituția chimică și de structura fizică a moleculei lichidului, adică de lungimea catenelor, de prezența sau de absența catenelor laterale, de natura grupelor polare în moleculă, de prezența legăturilor de hidrogen, precum și de tendința moleculei de a fi filiformă sau sferică, rigidă sau elastică.

Viscozitatea se determină numai în cazul curgerii laminare, cînd diferitele straturi ale lichidului alunecă unul față de altul. În cazul unei curgeri turbulente, particulele lichidului se încolăcesc în așa măsură, încît orice determinare devine imposibilă.

Viscozitatea la o temperatură dată este o constantă materială a unui lichid chimic pur, ca și densitatea sau indicele de refracție. La temperaturi mai înalte, lichidul devine mai puțin vîscos, deoarece temperatura înaltă conferă o energie cinetică mai mare a moleculelor, în consecință o frecare reciprocă mai mică. De aceea, la determinări viscozimetrice se indică totdeauna temperatura, la care s-a executat măsurarea.

Din punct de vedere reologic, soluțiile se clasifică în următoarele grupe: 1) soluții newtoniene; 2) substanțe pseudoplastice; 3) corpuri plastice; 4) corpuri dilatante; 5) substanțe tixotrope; 6) substanțe reopexe.

1. În cazul soluțiilor newtoniene, viscozitatea la o temperatură dată este independentă de tensiunea tangențială τ, iar gradientul de viteză D rezultat din aceasta prezintă valori constante (gradientul de viteză reprezintă variația, mai bine-zis scăderea vitezei de deplasare a lichidului, în funcție de variația distanței dintre straturile în frecare).

Însă în cazul moleculelor coloidale, mai ales atunci cînd sînt liniare ca la substanțele mucilaginoase, care prezintă rețele structurale, apar alte fenomene de curgere. Dacă structurile sînt formate din particule microdisperse de pulberi sau mici sfere de lichid, apar sub influența tensiunii tangențiale fenomene de curgere interesante și complicate.

2. Fenomenul pseudoplasticității poate fi explicat prin cazul solului de alginat de sodiu; într-un sistem în repaus, moleculele se găsesc prinse la întîmplare într-o rețea, dar care nu este așa de rezistentă, încît să formeze un corp plastic. În momentul în care pornește o curgere laminară, moleculele filiforme încep să se orienteze tot mai mult în direcția curgerii, evitînd astfel deformarea. Viscozitatea descrește pînă cînd toate moleculele la un anumit gradient de viteză se află orientate paralel cu direcția curgerii.

În locul expresiei nu prea adecvate de *pseudoplastic*, care totuși s-a încetățenit, s-a propus și expresia de *cvasivîscos*.

3. Corpurile plastice (numite după cercetătorul care s-a ocupat de ele corpuri Bingham) nu curg în condițiile normale. Ele necesită o tensiune tangențială minimă; numai așa are loc curgerea plastică.

Cu cît tensiunea minimă este mai mare, cu atît proprietățile substanței corespund mai mult cu acelea ale unui corp solid și cu cît valoarea tensiunii minime este mai mică, cu atît corpul este mai *plastic*, mai *moale*, apropiindu-se prin proprietățile sale de lichide.

Reprezentanții acestor substanțe sînt pastele și maioneza. O pastă de dinți nu începe să curgă din tubul deșurubat sub influența gravității, ci numai cînd este supusă unei presiuni minime. Imediat cînd pragul de curgere practic a fost depășit, începe curgerea *cvasiplastică*, în decursul căreia trebuie distruse structurile. De-abia atunci pornește curgerea plastică, iar tot timpul curgerii astfel de corpuri se comportă ca lichide cu viscozitate ideală.

Substanțele plastice arată o structură interdependentă. Înțelegem această interdependență reprezentînd moleculele prin mici sfere suprapuse. Pentru ca structurile de molecule să se poată deplasa, este necesar ca în prima fază ele să fie ridicate din gropile formate de moleculele stratului inferior. După aceasta, corpurile se comportă ca lichide newtoniene.

4. Pastele sau suspensiile cu conținut mare de pulberi posedă o curgere numită dilatantă, datorită structurii anumite a particulelor, cauzată de atingerea reciprocă a particulelor microdisperse.

Se poate demonstra dilatanța prin următorul exemplu simplu: se introduce scrobeală obișnuită în mici porțiuni în apă și se triturează pînă cînd obținem o suspensie de aproximativ 50 g v%. Pasta aceasta se poate transvaza fără nici o dificultate într-un alt recipient; dar dacă va fi amestecată puternic, se întărește și se aglomerează în *granule* mai mari; imediat ce amestecarea încetează, masa curge din nou.

Din tehnologia farmaceutică avem un alt exemplu: să urmărim comportarea caolinului în timpul preparării pilulelor. Dacă adăugăm peste puțin caolin numai atîta apă încît se umple tot spațiul liber între particule, sistemul este fluid. Dacă îndepărtăm unele de altele particulele sistemului dispers, acționînd cu o forță potrivită, spațiile dintre particule se măresc deodată. Deoarece faza dispersantă (apa) acum nu mai ajunge să umple tot spațiul liber și să solvateze toate particulele, apare o frecare. Frecarea aceasta este mai mare ca cea inițială, ceea ce conduce la solidificarea sistemului.

La suspensii, apariția fenomenelor dilatante depinde de următoarele condiții: a) concentrarea volumului fazei disperse; b) îmbătrînirea sistemului dispers; c) cantitatea și felul mediului de umectare; d) mărimea și forma particulelor de pulberi.

5. Cu totul altfel se comportă substanțele tixotrope. Prin noțiunea de tixotropie (*thixis* = atingere; *trope* = schimbare; *tixotropie* = schimbare prin atingere) se înțelege acel fenomen independent de natură, deci care apare în condiții de izotermice la corpuri avînd o anumită structură; după ce are loc destructurarea în urma acțiunii forțelor de forfecare, într-un mod mai mult sau mai puțin pronunțat, viscozitatea scade. Structura se reface cu timpul, după ce forfecarea a încetat. Această revenire la structura inițială se întîmplă ca urmare a mișcării browniene și a raportului de sarcini electrostatice, iar viscozitatea își recîștigă valoarea sa originală.

Deci are loc o schimbare de stare în funcție de timp, de la starea structurată, la aceea de mai puțin sau chiar fără de structură, concomitentă

cu o scădere în viscozitate. Pe urmă totul se reface. La sisteme coloidale se poate vorbi de formare de gel-sol-gel.

Pot fi tixotrope suspensiile, emulsiile și gelurile, mai ales cele de bentonită sau preparate ca vopselele, vopsele de imprimerie, vaselină, unguentele, cremele și unele grăsimi.

Un exemplu din viața de toate zilele, pentru a sensibiliza natura corpurilor tixotrope, este comportarea iaurtului. Este cunoscut ca o băutură plăcută, răcoritoare, deși consistența sa corespunde mai repede cu a unui gel, deoarece nu curge dintr-un vas întors. Dar această consistență poate fi schimbată prin batere, cînd iaurtul devine fluid. După o perioadă mai lungă de repaus, iaurtul își recapătă starea sa inițială.

6. Acele substanțe a căror viscozitate se mărește sub acțiunea forțelor de forfecare se numesc reopexe (*rheo* = eu curg; *pexis* = solidificare; *reopexie* = solidificarea curgerii). Ca exemple se aduc frișca și albușul de ou, care se solidifică sub acțiunea mecanică a baterii.

Toate fenomenele de curgere descrise aici sînt tipic reologice, dar care nu apar totdeauna sub aceste forme nete; dar la așa ceva nici nu se poate aștepta din simplul motiv că polipreparatele farmaceutice și tehnice sînt compuse de cele mai multe ori din substanțe, prezentînd comportări reologice diferite (de exemplu, mucilag pseudoplastic, grăsime și pulberi, tixotrope într-o pastă sau unguent A/O cu un conținut mare de pulberi). Într-unul și același sistem pot apărea deci fenomene diferite, chiar contrare, antagoniste din punct de vedere reologic, cu tixotropie și dilatanță, încît rezultatele determinărilor sînt greu de interpretat.

De aceea, pentru a aprecia calitativ un produs, mai bine-zis pentru a putea asigura calitatea constantă a unui preparat anumit, sînt necesare determinări reologice, cît și testări convenționale.

★

Studiul reologic al substanțelor nenewtoniene este posibil numai cu viscozimetre, care permit măsurarea gradientului de viteză în intervale largi. Viscozimetrele se pot împărți în două grupe mari: *a)* aparate care măsoară timpul; *b)* aparate care măsoară forța.

Viscozimetrele capilare și viscozimetrele cu corpuri căzătoare sînt aparate care măsoară timpul și nu sînt potrivite pentru determinări reologice, deoarece nu permit stabilirea directă a valorilor pentru tensiunea tangențială și pentru gradientul de viteză, elemente atît de importante în reologie. De asemenea, ele nu sînt folosibile pentru stabilirea fenomenelor de tixotropie. Totuși, în anumite condiții, ele pot fi utilizate.

Viscozimetrele cu corpi rotitori coaxiali sînt aparate care măsoară forța, fiind astfel instrumente care corespund scopului, permițînd studiul comportării reologice a substanțelor nenewtoniene.

Ele materializează principiul măsurării viscozității prin urmărirea efectelor produse de mișcarea relativă a doi cilindri între care se găsește un lichid vîscos. Cilindrul rotitor poate fi cel exterior sau cel interior. Cilindrul rotitor poate fi pus în mișcare de rotație cu viteză uniformă de un motor sincron sau de o greutate prin intermediul unui scripete.

Datorită construcției lor, precum și posibilității de a pune în mișcare cilindrul rotitor cu diferite viteze, aparatele se pretează la cercetarea comportării lichidelor supuse la diferite forțe de forfecare, iar pe de altă

parte, păstrînd constantă forța de forfecare (viteza de rotație constantă a cilindrului), se poate urmări variația viscozității în timp la lichidele la care se întîlnește acest fenomen, adică la lichidele tixotrope. În cazul în care aparatele sînt construite în mod special pentru cercetarea tixotropiei, ele poartă numele de tixotrometre.

În asemenea aparate se pot compara toate mărimile care intervin în cercetările reologice: viscozitatea, tensiunea tangențială, gradientul de viteză. În consecință se obțin un mare număr de puncte, care introduse într-un sistem de coordonate ne dă reograma. Din alura ei se poate stabili tipul reologic, de care aparține corpul măsurat.

Principiul viscozimetrelor cu cilindri coaxiali a fost folosit pentru prima dată de Couette, în anul 1890.

★

In cele ce urmează referăm despre unele cercetări reologice publicate în literatură.

Emulsiile avînd ca bază creme pot fi sterilizate fără separarea fazei de ulei, prin adăugare de mici cantități de bentonită. Experiențele publicate au avut ca scop să măsoare cantitativ diferențele observate la emulsiile preparate cu și fără bentonită, precum și să elaboreze metode tehnice pentru determinarea consistenței semisolide a emulsiilor, acestea fiind mai interesante din punct de vedere farmaceutic.

Cercetările au fost efectuate pe emulsii preparate după trei metode, cu și fără adaos de bentonită. O dată preparate, ele au fost autoclavate la 70°, 75°, 100° și 115° și controlate după o conservare de 1—121 de zile.

Determinarea viscozității s-a făcut la un vîscozimetru cu corpi rotitori, la care s-a adaptat un dispozitiv de înregistrare continuă. Se obține astfel o curbă, care exprimă valorile în unități de bază, fiind caracteristică pentru consistența cremelor și aplicabilă în scopuri de control. După autoclavare apare tixotropie la emulsiile preparate atît fără, cît și cu adaos de bentonită, la acestea din urmă însă într-o măsură mai mare (1).

S-a luat în studiu caracterul tixotrop al suspensiilor de bentonită avînd concentrații diferite, în condiții variate de pH. S-a stabilit că pînă la o concentrație de 4,3% nu apare tixotropie, ea devenind însă măsurabilă la concentrații mai mari. Tixotropia variază indiferent de viscozitate și invers; pH sub valoarea de 8 nu are influență mare asupra tixotropiei, care între pH 8—11 crește, iar peste pH 11 scade din nou. S-a constatat că în absența electroliților o suspensie de bentonită (7,5%) este de aproximativ 8 ori mai tixotropă decît un amestec cu o concentrație de 5 g/v% (3).

★

Intr-un caz, obiectul studiului a fost acțiunea bentonitei asupra stabilității așa-ziselor pudre lichide, precum și omogenitatea și acțiunea răcoritoare a acestor preparate. Preparatele conținînd 1—10% bentonită au fost controlate după 24 de ore. Din valorile viscozității s-a stabilit gradul de tixotropie. Acțiunea optimă a fost constatată în cazul unui conținut de 5% bentonită.

Omogenitatea a fost controlată prin prelevarea unor mici porțiuni și efectuarea determinărilor cantitative pentru componenți. S-au constatat variații mult mai mici ale conținutului în ingredienți la preparatele stabilizate. Apa se evaporă la suprafața pielii mult mai greu din preparatele stabilizate

cu bentonită. Cele mai mai multe substațe medicamentoase întrebuințate în dermatologie nu influențează negativ acțiunea bentonitei, afară de acidul boric și apa de var, în schimb rezorcina și acidul salicilic se colorează mult mai repede în acest mediu alcalin decît în acele preparate care nu conțin bentonită (10).

★

S-au determinat valorile cvasiviscozității la acele unguente cu emulgatori complecși, care se prepară din diferiți monoalcooli grași, precum și din substanțe tensioactive. Alcoolul gras cu catenă lungă mărește, iar cel cu catenă scurtă micșorează viscozitatea. Valoarea viscozității se mărește în timpul conservării. Diferitele substanțe tensioactive schimbă viscozitatea; cele neionice (Tween etc.) o măresc, dacă și catena părții lipofile se mărește. De asemenea se mărește și valoarea viscozității aparente prin mărirea cantității substanței tensioactive O cantitatea mică (circa 0,01 n) ne dă cel mult o emulsie lichidă, cantități mai mari (circa 0,05 n) duc la formarea unui unguent moale, iar prin adăugarea unor cantități și mai mari (circa 0,1 n) se obțin unguente de consistență potrivită (13).

★

S-au comparat trei soluții oculistice, conținînd bromhidrat de homatropină, din care prima cu 1% și a doua cu 0,1% metilceluloză de viscozitate 4 000 cP, iar a treia fără.

Aproape în toate cazurile, soluția cu adaos de 1% metilceluloză a fost mai eficace decît celelalte două.

Se explică această acțiune mai puternică prin faptul că o soluție mai vîscoasă rămîne în contact mai îndelungat cu corneea. Se observă reflexe mai slabe în cazul soluțiilor cu metilceluloză. In decursul experiențelor nu s-au observat cazuri de intoleranță sau iritații locale (11).

★

In anumite afecțiuni oculistice se cere aplicarea lacrimilor artificiale. K. C. Swan (*Arch. Opht.* 41, 631, 1949) a propus întrebuințarea în acest scop a unei soluții de 0,5% metilceluloză. Această soluție a fost preparată cu metilceluloză de cea mai mare viscozitate (4 000 cP). Soluția aceasta se apropie ca viscozitate și indice de refracție de lacrimile naturale. Mai ales viscozitatea este importantă, deoarece ea se manifestă și printr-o aderare la aplicare.

Metilceluloza este un coloid hidrofil, ale cărei molecule se găsesc în soluție într-o stare hidratată. Cu ridicarea temperaturii solubilitatea scade, probabil din cauză că învelișul de solvatare se desprinde. Paralel cu acesta scade și viscozitatea solului. Dacă însă se continuă cu încălzirea unei soluții de concentrație mijlocie se observă o mărire a viscozității, urmată de formarea unui gel. Acest gel revine în stare de sol, după răcirea sistemului.

In comerț, diferitele sortimente de metilceluloză sînt clasificate pe baza valorilor de viscozitate, exprimate în cP (15, 25, 100, 400, 600, 4 000 etc.).

Alții propun o soluție de 1% metilceluloză, după cum urmează:

Rp.	*Methylcellulosum*	600 cP	1,0
	Natrium chloratum		0,90
	Solvens pro oculoguttis (Aqua destillata cum phenomerbor 0,002%)	ad	100,0

Soluția aceasta coloidală nu irită, nu sensibilizează, este compatibilă cu majoritatea substanțelor medicamentoase și datorită unei viscozități potrivite aderă de suprafața ochiului sub forma unui film. De altfel ea reprezintă și un vehicul adecvat pentru diferite principii active.

Se intrevede întrebuințarea unor tipuri de lacrimi artificiale aplicabile în protecția împotriva prafului industrial (8).

★

Cvasiviscozitatea mucilagiilor chiar la aceleași concentrații este cu atît mai mare, cu cît gradul de polimerizare al alginaților este mai mare. O ușoară mărire a concentrației alginatului cauzează o masivă ridicare a viscozității. Cvasiviscozitatea mucilagului de alginat este cea mai ridicată la pH 7. Unele substanțe provoacă precipitări în mucilagiile de alginat de sodiu. Substanțele cercetate au fost următoarele: *a*) etanolul într-o concentrație anumită (15%) provoacă mărirea viscozității, dar în concentrații mai mari (25%) cauzează precipitare; *b*) glicerina pînă la o concentrație de 70% nu dă precipitații. Viscozitatea mucilagului să mărește simțitor la adăugare de glicerină.

Se pot obține valori stabile ale viscozității prin adăugare de substanțe care măresc viscozitatea, dacă acestea se asociază mucilagiului după solvirea alginatului. Dacă se adaugă apei care va servi ca vehicul un electrolit în mici proporții, acest fapt provoacă o mărire a viscozității. Dacă soluția este mai acidă decît pH 4,1, acidul alginic precipită (5).

★

Viscozitatea este indicele stabilității mucilagiilor de alginat. Alginatul în pulbere arată o depolimerizare redusă, chiar după o conservare de cîțiva ani. Cel mai bine se conservă într-un loc răcoros, uscat și ferit de lumină. Mucilagiile de alginat, la care s-a adăugat conservant arată în timpul depozitării o scădere a viscozității, însă scăderea este mai mică decît la acelea fără conservant. Inmulțirea microorganismelor duce la degradarea enzimatică a lanțului de alginat. Conservanții ce pot fi întrebuințați în cazul unui mucilagiu de alginat 2,5% sînt: esteri ai acidului p-oxibenzoic 0,1%, azotat fenilmercuric 1 : 50 000, tiomersal 1 : 50 000 și benzoat de sodiu 1,5%. Alginatul este incompatibil cu compușii de amoniu cuaternar. Viscozitatea este în funcție de temperatură; cu cît este mai mare, cu atît scade mai repede viscozitatea. Schimbarea cea mai mică este la +4°. Pentru conservare, reacția neutră este cea mai potrivită. Sub pH 5 și peste pH 8, scăderea viscozității este rapidă. Alcoolii mono- și polivalenți măresc stabilitatea, iar viscozitatea scade mai puțin în mediul alcoolic, decît în unul apos. Electroliții ca benzoatul de sodiu, clorura de sodiu măresc de asemenea stabilitatea mucilagiului de alginat (6).

★

Se comunică date experimentale despre studiul tipurilor de tixotropie a suspensiilor apoase concentrate, de consistență apropiată pastelor, conținînd benzilpenicilină-procaină. Importanța deosebită a lucrării constă în faptul că în urma determinărilor reologice executate în funcție de suprafața specifică

și gradul de dispersie (mărimea granulelor), se ajunge la concluzii valoroase și din punctul de vedere al tehnicii farmaceutice. Importanța anumitor indici de tixotropie sînt evidențiate și prin experiențe pe animale. Foarte valoroase sînt comunicările observațiilor și calculelor referitoare la corelația dintre indicii fizico-chimici ai suspensiilor, posibilitatea de aspirare în seringă, injectabilitatea și acțiunea întîrziată (14).

★

La supozitoarele preparate prin turnare, excipientul topit, de exemplu untul de cacao, prezintă o viscozitate scăzută, de aceea substanțele medicamentoase solide încorporate prin suspendare sedimentează. Cu ocazia studiului s-a constatat că vîscozitatea diferiților excipienți scade simțitor prin mărirea temperaturii (deja între 37 și 45^{0}).

Adăugarea diferiților stearați de aluminiu, în proporție de 2$^{0}/_{0}$, provoacă o mărire considerabilă a viscozității. In cel mai mare grad prezintă acest efect monostearatul de aluminiu. Deoarece acesta este deja întrebuințat cu acest scop în cazul suspensiilor sterile de procaină-penicilină pentru administrări intramusculare, se poate presupune că și pe cale rectală va fi bine tolerat (9).

★

Forțele tixotrope au foarte mare importanță, atît în practică, cît și în biologie și în terapie. In ceramică, dispersia lutului, respectiv forțele tixotrope prea mari, pot impiedica fabricarea obiectelor prin turnare. Prăjina poate să se rupă la foraje adînci din cauza proprietăților puternic tixotrope ale fluidului care este folosit la săparea sondelor. Uneori o tendință mărită spre tixotropie din partea sîngelui poate provoca tulburări în circulație. Injecțiile uleioase, din cauza structurii tixotrope ce se regenerează repede penetrează mai greu în țesuturi (7).

★

Viscozitatea soluțiilor diluate de polimeri înalți este folosită deseori pentru a le stabili greutatea lor moleculară, deoarece viscozitatea se mărește cu creșterea mărimii moleculei.

Din această cauză se poate lucra în soluții foarte diluate. Totuși s-a observat că la diluții extreme nu se obține valoarea așteptată pentru viscozitate, deoarece modificarea viscozității relative în funcție de concentrație prezintă o tendință de urcare.

Pentru soluții structural-vîscoase, adică soluții la care viscozitatea scade cu mărirea gradientului de viteză, mărimea valorii celei mai mari a curbei verticale se situează acolo unde produsul gradientului de viteză și al perioadei de relaxare este egal cu 1 (prin perioadă de relaxare se înțelege — după Maxwell — intervalul de timp în care tensiunea inițială a corpului la deformație constantă se micșorează de 2,72 ori).

Deoarece gradientul de viteză este în foarte mare măsură independent de concentrația soluțiilor, perioada de relaxare este determinabilă, iar din aceasta greutatea moleculară a complexului solvatat, printr-o ecuație Debye generalizată. Din singularitățile curbei de viscozitate (de exemplu minim de viscozitate de pe curba viscozitate-concentrație) se poate determina numărul moleculelor solventului, care sînt agregate la o singură moleculă a substanței dizolvate.

Greutatea moleculară a substanței dizolvate se află dintr-un cît al concentrației caracteristice pentru singularitate și gradientul de viteză critic înmulțit cu o constantă teoretic calculabilă a solventului (17).

★

S-au luat în studiu diferite sortimente de unsori, cărora li s-a determinat consistența la $+20^0$, $+50°$ și $+100°$, după ce au fost tratate într-un frămîntător. Din cercetări a reieșit că unele sortimente care inițial nu arată o tendință termică spre solidificare, sub acțiunea valțării sau forfecării primesc această proprietate nedorită (reopexie).

Se poate imagina că anumite accidente a căror cauză pînă acum nu s-a putut fi clarificată s-ar datori unor astfel de comportări (4).

BIBLIOGRAFIE

1. AXON A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1954, nr. 6, p. 830.
2. BARG E. I. — *Tehnologia maselor plastice sintetice*, Editura tehnică, București, 1957.
3. BERNSTEIN-BARR — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1955, nr. 46, p. 375.
4. BOEK E., BOEK W. — *Chemische Technik*, 1956, nr. 11, p. 877.
5. BOLLIGER R., MÜNZEL K. — *Pharm. Acta Helv.*, 1958, nr. 33, p. 225.
6. BOLLIGER R., MÜNZEL K. — *Pharm. Acta Helv.*, 1959, nr. 34, p. 79.
7. FERJENTSIK ZOLTÁNNÉ — *Gyógyszerészet*, 1958, vol. II, nr. 1—2, p. 29
8. GRÓSZ I., KÖCSKY T. — *Gyógyszerészet*, 1959, vol. III, nr. 3, p. 99.
9. LEHMANN H. — *Schw. Apoth. Ztg.*, 1955, nr. 97, p. 555.
10. MELICHAR M., SMEČKA V., ZAČEK H. — *Čsl. Farm.*, 1956, nr. 5, p. 95.
11. MUELLER W. H., DEARDORFF D. L. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1956, nr. 45, p. 334
12. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E. — Galenisches Praktikum, Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart, 1959.
13. MÜNZEL K., AMMAN R. — *Pharm. Acta Helv.*, 1956, nr. 31, p. 140.
14. OBER S. S., VINCENT H. C., SIMON T. E., FREDERICK K. J. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1958, nr. 47, p. 667.
15. RUȚKOV A. P. — *Chimie coloidală*, Editura tehnică, București, 1960.
16. SOLOMON M. — Vîscozimetrie și elemente de teoria a viscozității, Editura tehnică, București, 1958.
17. UMSTÄTTER H. — *Chemische Technik*, 1956, nr. 2, p. 95

Articol intrat în redacție la 20.II.1962.

Indicele de clasificare: 615.41

REFERAT

PROBLEMA ACTUALĂ A CONSERVĂRII MEDICAMENTELOR ȘI PREPARATELOR GALENICE. I. I. Zelicson, Catedra de tehnologia medicamentelor și preparatelor galenice, Moscova, Apt. Delo, 1961, nr. 3.

Conservarea medicamentelor este metoda de a le feri împotriva alterării provocate de microorganisme, cu ajutorul substanțelor antiseptice.

Medicamentul ce conține conservant păstrează o sterilitate relativă. Pe de altă parte, în prezența antisepticului sterilizarea prin aceste metode este ușurată, de pildă sterilizarea termică poate avea loc într-un timp mai scurt.

Necesitatea practică a conservării este deosebit de acută pentru medicamentele injectabile, colire, unguente,

siropuri, extracții apoase din materie vegetală, sucuri de plante proaspete.

Deosebirea dintre antiseptice și substanțele dezinfectante se face dependent de toxicitatea lor față de celulele microorganismelor. Deoarece de cele mai multe ori această toxicitate depinde de concentrație, antisepticele se folosesc adesea ca substanțe dezinfectante și invers, substanțele dezinfectante se folosesc ca antiseptice.

Farmacopeea U.R.S.S. ediția a VIII-a prevede ca substanțe conservante cloroform, fenol, chinosol, cloretonă, tricrezol, alcool etilic, timol, acid salicilic.

Datele din literatură referitoare la substanțe conservante în practica farmaceutică a țării noastre sînt puține.

Scopul lucrării de față este să dea o privire de ansamblu asupra literaturii noastre și străine asupra conservării medicamentelor.

Antisepticele folosite la conservarea medicamentelor trebuie să corespundă cerințelor următoare:

1. Eficacitatea împotriva tuturor tipurilor de microbi ce provoacă alterarea medicamentului.

2. Lipsa unei acțiuni toxice și iritante chiar în condițiile unei întrebuințări îndelungate.

3. Conservarea proprietăților bactericide sau bacteriostatice în prezența altor substanțe, ce intră în compoziția medicamentului.

4. Lipsa unei influențe asupra proprietăților fizice și chimice ale preparatului, precum și mirosul, gustul și alte caracteristici organoleptice.

Nici unul dintre conservanții cunoscuți pînă astăzi nu corespund tuturor acestor cerințe, deoarece conservanții au un spectru antimicrobian limitat, în timp ce izvoarele impurităților microbiene ale medicamentelor (aerul, apa distilată, vesela, mîinile și materia primă medicamentoasă) sînt purtătoare ale unei flore microbiene foarte variată.

Propunem următoarea clasificare a celor mai importanți conservanți:

I. Combinații anorganice.

Preparate de Ag: soluții oligodinamice de Ag (apă de argint).

II. Combinații metaloorganice.

Combinații organice de mercur: mertiolat, săruri fenil mercurice (nitrat, acetat), metafen.

III. Combinații organice.

Alcooli: alcool etilic, cloretonă, alcool feniletilic, alcool benzilic.

Eteri complecși ai acidului p-oxibenzoic: eterii metilic, propilic și butilic.

Fenoli: fenol, crezol, clorcrezol.

Săruri ale bazelor cvaternare de amoniu: clorură de benzalconiu.

N. Pîslărașu

Cercetări în clasa monoeteralchilrezorcinolică (VII) Noi compuşi cu acţiune antihelmintică

Dr. V. Zotta, farm. D. Oţeleanu, farm. Aurora Morait, farm. C. Chiriţă prof. Al. Mavrodin
Lucrare efectuată în cadrul Laboratorului de chimie organică al Facultăţii de farmacie, Bucureşti

In lucrările noastre anterioare (1, 2, 3, 4, 5) am întreprins o serie de cercetări în clasa derivaţilor alchilrezorcinolici în scopul obţinerii unor compuşi cu efect bactericid ridicat. Cum literatura indică un maxim de activitate pentru compuşii care posedă un radical alchilic din 6 atomi de carbon, am căutat să mărim greutatea moleculară a compuşilor prin eterificarea unei funcţii fenolice cu diferiţi radicali alchilici.

Date asupra sintezei acestor compuşi obţinuţi prima dată de noi au fost publicate anterior. Valorile coeficienţilor fenolici ale multora dintre compuşii sintetizaţi de noi s-au arătat a fi cu mult mai mari decît ale hexilrezorcinolului şi ale compuşilor din seriile precedente menţionate în literatură (alchilrezorcinol sau monoeteri ai rezorcinolului). Rezultatele obţinute de noi au confirmat ideia că prin alchilare şi concomitentă eterificare a rezorcinolului cu radicali alchilici, se obţine în această serie un efect bactericid cumulat.

In ceea ce priveşte acţiunea antiseptică însă toţi aceşti produşi sînt depăşiţi astăzi de diferiţi alţi compuşi din clase cu totul aparte; valoarea lor în terapie a crescut foarte mult în urma lucrărilor întreprinse de P. D. Lamson, H. V. Brown (6) şi alţii, care au arătat marea eficacitate în helmintiază a hexirezorcinolului şi a unor derivaţi învecinaţi, utilizînd aceşti produşi cu succes în terapeutică. Datorită acestor cercetări, ca şi studiilor ulterioare făcute de Kuznetov (7), Reazanova (8), Podiapolskaia (9) Truhitina (10), D. M. Molly (11) ca şi de M. A. Tubangui (12) şi colaboratorii, hexilrezorcinolul şi-a căpătat rolul său printre produsele foarte eficace întrebuinţate astăzi contra helminţilor

La noi în ţară, C. N. Ionescu, St. Groszkowski şi A. Serper (13) au studiat sinteza acestui produs şi au elaborat procesul tehnologic de fabricaţie.

Alături de hexilrezorcinol sînt încercaţi şi unii omologi ai acestui compus şi astfel chiar P. D. Lamson găseşte că amilrezorcinolul şi îndeosebi heptilrezorcinolul posedă puternică acţiune antihelmintică. Acest din urmă produs pare a fi mai bine suportat se resoarbe mai puţin în organism şi are chiar o toxicitate mai mică, produce însă arsuri pe mucoase ca şi hexilrezorcinolul.

F. Eicholz şi A. Ehrhardt (14, 15) arată că activitatea nu este maximă pentru produşii citaţi mai sus, ci unii alchilrezorcinoli cu greutate moleculară mult mai mare, cum ar fi tridecilrezorcinolul ar avea *in vivo* o activitate mult superioară.

Mai de curînd cercetătorii japonezi H. Iamazaki, C. Mannami şi colaboratorii (16) determină activitatea antihelmintică a unor alchilrezorcinoli cu gruparea alchilică formată din 8 şi din 10 atomi de carbon, precum şi a

unor derivați monoclorurați și găsesc pentru acești compuși o acțiune antihelmintică comparabilă cu a hexilrezorcinolului pe care în determinările lor îl iau drept etalon.

Făcînd unele considerații asupra mecanismului de acțiune antihelmintică pentru produșii studiați, autorii presupun că acest efect s-ar datora fie determinării unei creșteri a permeabilității cuticulei nematodei, fie proprietăților iritante locale a produșilor.

Următor interesantelor date din literatură, expuse mai sus, urmărind acțiunea antihelmintică, am fost determinați să sintetizăm unii compuși superiori din seria alchilrezorcinolică. Cum însă introducerea unui radical alchilic superior este mai delicată, ne-am gîndit să păstrăm un radical alchilic de 6 și 7 atomi de carbon și să mărim greutatea moleculară a compusului, eterificînd una din grupările fenolice cu diferiți radicali, astfel ca numărul total al atomilor de carbon introduși prin alchilare și concomitentă eterificare să fie între 8 și 12. Toți acești compuși au fost sintetizați pentru a constata dacă și acțiunea antihelmintică se mărește o dată cu greutatea moleculară a compusului, fie că această mărire în greutate a compusului este obținută prin alchilare, fie prin eterificare, așa cum am arătat în ceea ce privește acțiunea bactericidă.

Am considerat totuși că este necesar să lăsăm neatins un hidroxilfenolic.

Pentru obținerea acestor compuși am condus reacțiile după următoarea schemă:

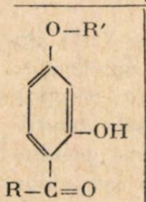
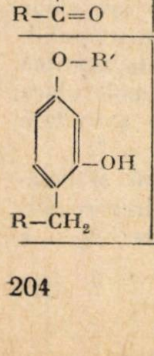
$$C_6H_4\begin{cases} OH\ (1) \\ OH\ (3) \end{cases} \longrightarrow C_6H_3\begin{cases} OH \\ OH \\ CO{-}R \end{cases} \longrightarrow C_6H_3\begin{cases} OR' \\ OH \\ CO{-}R \end{cases} \longrightarrow C_6H_3\begin{cases} OR' \\ OH \\ CH_2{-}R \end{cases}$$

În această schemă:

$$R = -C_5H_{11} \text{ și } R' = \begin{cases} -C_2H_5 \\ -C_3H_{7n} \\ -C_4H_{9n} \\ -C_5H_{11}\ \text{izo} \end{cases}$$

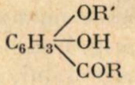
Au fost obținuți următorii compuși necunoscuți încă în literatura de specialitate care sînt descriși în partea experimentală și cărora li s-au executat determinările cantitative respective de carbon și hidrogen.

Tabelul I

FORMULA	R	R′	Formula brută	Punctul de topire	Temperatura de fierbere presiune (în mm)	C% Calcul	C% Găsit	H% Calcul	H% Găsit	Numărul produsului
	$-C_5H_{11}$n.	$-C_2H_5$	$C_{14}H_{20}O_3$	—	142—144/0,5	71,15	71,25	8,53	8,65	I
		$-C_3H_7$n	$C_{15}H_{22}O_3$	28	169—171/2	71,96	71,95	8,86	8,70	II
		$-C_4H_9$n	$C_{16}H_{24}O_3$	—	176—180/2	72,76	72,57	9,15	9,01	III
		$-C_5H_{11}$izo	$C_{17}H_{26}O_3$	36—37	161—162/0,5	73,34	73,43	9,41	9,58	IV
	$-C_5H_{11}$n.	$-C_2H_5$	$C_{14}H_{22}O_2$	37—38	146—147/1	75,25	75,43	9,97	9,83	V
		$-C_3H_7$n	$C_{15}H_{24}O_2$	—	144—145/0,5	76,22	76,15	10,23	10,05	VI
		$-C_4H_9$n	$C_{16}H_{26}O_2$	39—40	151—153/0,5	76,80	76,63	10,40	10,55	VII
		$-C_5H_{11}$izo	$C_{17}H_{28}O_2$	27—28	158—160/0,5	77,22	77,40	10,67	10,84	VIII

Date asupra formulei de structură a compușilor obținuți

Pentru stabilirea formulei de structură a compușilor de tipul:

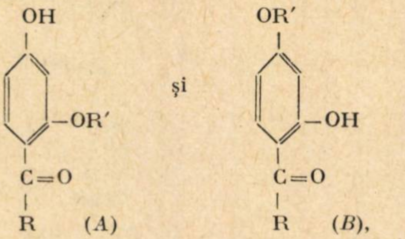


obținuți de noi, în lucrările anterioare am pus în evidență:

— gruparea funcțională —OH fenolic, atît prin colorația cu $FeCl_3$, cît mai ales prin obținerea de derivați cu azot, solizi. frumos cristalizați, cu punctul de topire net, și anume derivați m-nitrobenzoilați;

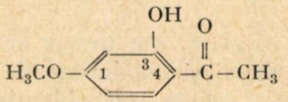
— gruparea funcțională carbonil, prin obținerea de oxime și semicarbazone. Pentru diferiții monoeteri ai capronilrezorcinolului, prezentați în această lucrare, am încercat să preparăm derivații azotați mai sus citați însă nu am obținut rezultate concludente.

Pentru a pune în evidență aceste două funcții și avînd în vedere că următor schemei utilizate în sintezele noastre există posibilitatea obținerii unor compuși izomeri de tipul:



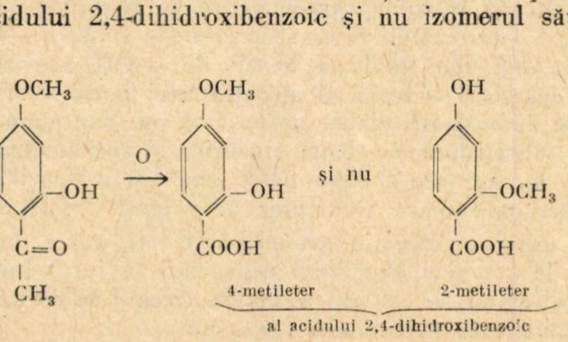
iar în cazul compusului (*B*) ar putea să aibă loc și o chelațiune, am apelat la unele date din literatură și la determinarea spectrografică în I. R.

După cum reiese din literatură, urmînd aceeași schemă, Tahara, Nagai (17) și colaboratorii făcînd să reacționeze CH_3I în prezență de KOH asupra 4-acetilrezorcinolului au preparat monoeterul metilic respectiv:

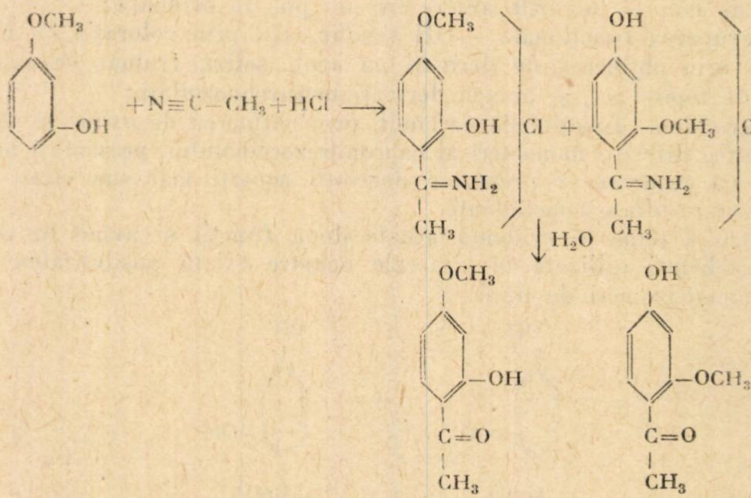


pe care l-au denumit „peonol" și l-au găsit a fi identic cu compusul natural extras din scoarță de *Poenia montana.*

Acești autori au identificat că —OH fenolic de la carbonul 2 rămîne liber (și deci cel de la carbonul 4 se eterifică), deoarece prin oxidare rezultă 4-metileterul acidului 2,4-dihidroxibenzoic și nu izomerul său monoeterificat la carbonul 2:



In timp ce primul compus numit și acid 4-metoxisalicilic are punctul de topire 157° (161°), izomerul său obținut pe alte căi se topește mult mai sus (punctul de topire 187—189°, cu descompunere). Mai tîrziu, Hoesch (19), aplicînd metoda care îi poartă numele, prin acțiunea acetonitrilului în prezență de HCl asupra monoeterului etilic al rezorcinolului, a obținut cei 2 monoeteri metilici ai acetilrezorcinolului, peonolului și izopeonolul :



Peonol Izopeonol

In timp ce peonolul are punctul de topire 50° și dă colorație cu $FeCl_3$ (violetă-roșiatică), izopeonolul are un punct de topire mult mai ridicat (punctul de topire 138°) și nu dă colorație cu $FeCl_3$.

O altă deosebire importantă este aceea că peonolul este antrenabil cu vapori de apă, în timp ce izopeonolul nu este, ceea ce confirmă constituțiile de mai sus, pe baza însușirilor prezentate de numeroși compuși ce prezintă ortoefect (nitrofenoli etc.).

In cadrul cercetărilor noastre, am urmat aceeași schemă și condiții de lucru indicate de Tahara, Nagai și colaboratorii, ceea ce ne face să opiniem că produșii noștri răspund formulei (*B*) identică cu a peonolului. Pentru confirmare am apelat la spectrografia în I. R.

Redăm pe scurt principalele rezultate din spectrele obținute :

1. *La compușii cetonici.* spectrele I. R. pun în evidență o chelatizare puternică prin existența benzilor caracteristice în regiunile vibrațiilor de valență —OH și >C=O. Astfel. în ceea ce privește funcția —OH este caracteristică dispariția aproape totală a benzii de —OH asociat intermolecular (care apare la compușii reduși) și apariția unei benzi foarte largi 2.550—3.550 cm^{-1}) de intensitate slabă, peste care se suprapun benzile intense corespunzătoare vibrațiilor de valență simetrice și antisimetrice ale grupărilor $>CH_2$ și $-CH_3$ în regiunea 2.850—2.970 cm^{-1} și a benzilor de intensitate relativ slabă corespunzătoare vibrațiilor de valență →CH aromatic.

În ceea ce privește vibrația grupării >C=O, care, după cum se știe, apare de obicei la compușii aromatici neasociați în jurul lui 1.700 cm^{-1}, în spectrele compușilor noștri cetonici apare la circa 1.635—1.640 cm^{-1}, adică cu o deplasare puternică spre micile frecvențe.

Această deplasare arată interreacția puternică a funcției carbonil cu —OH. Regiunea unde această frecvență apare este aceea unde apar de obicei frecventele vibrației grupului >C=O legat chelatic. Acest fapt este în concordanță în spectrele noastre și cu deplasarea vibrației funcției —OH spre frecvențe mai mici în domeniul unde apar vibrațiile hidroxilului cu legături chelatice.

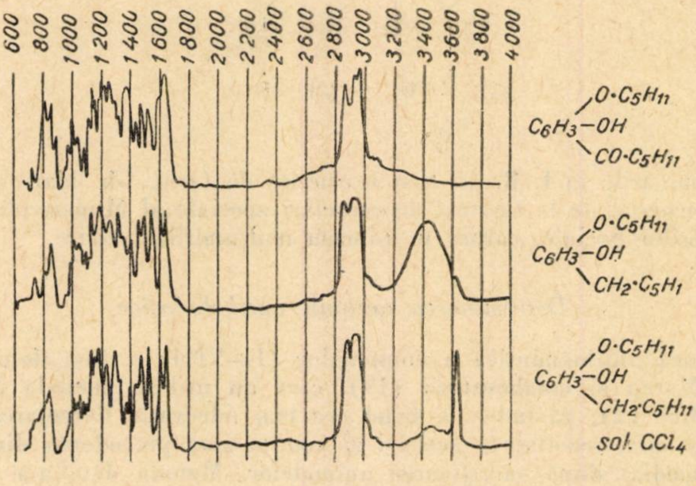


Fig. 1

În concluzie, spectrele în I.R. pledează pentru structura chelatică, fiindcă nu apare nici vibrația —OH liber, nici vibrația unei asociații prin punți de H între doi —OH fenolici și fapt foarte important deplasarea vibrației grupului >C=O la 1.635—1.640 cm^{-1} dovedește hotărît că nu poate fi vorba de structura (*A*), fiindcă în acest ultim caz, vibrația corespunzătoare grupului >C=O trebuie să cadă în mod normal la 1.700 cm^{-1}.

De asemenea nu putem admite formula (*A*) căci în acest caz, chiar dacă ar avea loc o asociație intermoleculară prin punți de H între —OH și >C=O între 2 molecule de acest tip, ar trebui ca această asociație să dispară în soluție, apărînd vibrațiile caracteristice pentru —OH liber (3 620 cm^{-1}) și >C=O liber (1 700 cm^{-1}), fapt ce nu are loc în cazul nostru.

2. *La compușii reduși*, spectrele I. R. pun în evidență :

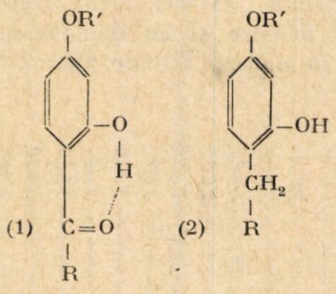
— existența funcției —OH fie sub formă asociată intermolecular (o bandă largă, intensă la circa 3.430 cm^{-1}), fie –OH liber în bandă ascuțită intensă la 3.620 cm^{-1}) ;

— banda carbonil nu apare (după cum este normal datorită reducerii), literatura indicînd că vibrația corespunzătoare funcției >C=O trebuie să apară în mod normal la circa 1.700 cm^{-1} ;

— în rest se păstrează caracterele normale ale seriei precedente.

In concluzie, pe baza datelor de mai sus, a constituției bine precizată a peonolului și izopeonolului, ca și a derivaților obținuți de noi pentru punerea în evidență a —OH fenolic și >C=O la toți monoeterii rezorcinolici acilați cu grupare sub 5 atomi de C prin similitudine și în urma confirmărilor ob-

ţinute prin studiu spectrografic în I. R., propunem formulările: (1) pentru compuşii cetonici şi (2) pentru compuşii reduşi.



Determinările în I. R. au fost executate de farm. Gh. Mateescu şi ing. Eugenia Stroescu de la Centrul de cercetări speciale al Ministerului Sănătăţii şi Prevederilor Sociale, cărora le aducem mulţumirile noastre.

Determinarea acţiunii antihelmintice

Acţiunea antihelmintică a compuşilor (I—VIII) a fost determinată de către C. Marcu şi colaboratorii (19), care au utilizat metoda descrisă de Toscano Rico (2), găsind-o ca fiind cea mai adecvată. Cercetarea s-a făcut pe *Ascaris suis*, recoltat în aceeaşi zi sau în ziua precedentă din intestinul de porc imediat după sacrificarea animalelor. Metoda detaliată de lucru a fost descrisă de autori.

Cum prin schema de sinteză arătată mai sus se obţin intermediar şi derivaţi cetonici, am considerat necesar să se determine activitatea antihelmintică şi pentru aceşti produşi, aceasta mai cu seamă inspiraţi din lucrările a diverşi autori, care indică pentru unii derivaţi cetonici o activitate ce poate fi luată în consideraţie.

A fost de asemenea determinată şi toxicitatea acestor produşi. Rezultatele obţinute sînt consemnate în următorul tabel.

Tabelul II

Derivatul (monoeter)	De la hexilresorcinol	De la capronilrezorcinol
Etilic	Paralizie ireversibilă la concentraţia 1/500	Paralizie reversibilă la concentraţia 1/500
Propilic	Paralizie ireversibilă la concentraţie 1/5 000	Paralizie reversibilă la concentraţie 1/1 000
Butilic	Paralizie reversibilă la concentraţie 1/1 000	Paralizie reversibilă la concentraţie 1/500
Izoamilic	Scăderea tonusului şi amplitudinii mişcărilor reversibile la concentraţie 1/500	După 30 de minute, scăderea tonusului, reversibilă

Se constată că derivaţii etilici şi propilici au efecte mai accentuate, cei mai activi fiind derivaţi propilici.

Derivații de hexilrezorcinol sînt mult mai activi *in vitro* decît derivații corespunzători ai capronilrezorcinolului.

Referitor la toxicitate, autorii studiind efectul pe șoricei masculi, au găsit că toxicitatea acută a tuturor derivaților capronilrezorcinolului este inferioară aceleia a hexilrezorcinolului. În ceea ce privește monoeterii hexilrezorcinolului, afară de eterul monoetilic toți ceilalți prezintă o toxicitate mai mică decît a hexilrezorcinolului.

Profităm de această ocazie pentru a aduce mulțumirile noastre colectivului de la Catedra de farmacologie a I.M.F. din București condus de C. Marcu, care a studiat activitatea acestor produși.

Partea experimentală

Capronilrezorcinolul, ca și oenantoilrezorcinolul, a fost obținut următor datelor din literatură.

Monoeterul etilic al capronilrezorcinolului (I). La o soluție în fierbere de 50 g (1 mol) capronilrezorcinol și 33 g (1 mol) C_2H_5Br se adaugă picătură cu picătură în timp de 2 ore 14.8 g (1,1 mol) KOH alcoolic. Se încălzește în continuare pe baie de apă pînă ce reacția soluției nu mai este alcalină. Se alungă apoi excesul de alcool și peste reziduul obținut se adaugă 500 ml HCl diluat (450 ml apă + 50 ml HCl concentrat d=1,19), se extrage cu eter. Soluția eterică se spală cu KOH 5% pentru separarea capronilrezorcinolului. Se alungă eterul, reziduul se reia cu soluție de NaOH 30% și se esorează. Precipitatul se spală cu eter, apoi se tratează cu HCl concentrat (d=1,19). Se extrage cu eter, soluția eterică se usucă pe SO_4Na_2 sicc; se alungă solventul și se distilează sub presiune scăzută.

Am obținut 31 g (Rt=68%), T. f.=142—144°/0,5mm.

Lichid ulcios gălbui, solubil în alcool, eter, acetonă, cloroform, benzen, insolubil în apă, glicerină.

Analiza: $C_{14}H_{20}O_3$ Gr. mol. = 236,30.
Calculat %: C = 71,15; H = 8,53
Găsit %: C = 71,25; H = 8,65.

Monoeterul n. propilic al capronilrezorcinolului (II) a fost preparat după metoda indicată pentru compusul precedent.

Am folosit 55 g (1 mol) capronilrezorcinol, 32,5 g (1 mol) C_3H_7Br n și 16 g (1.1 mol) KOH. S-au obținut 33 g produs (Rt—60%). T.f. = 169—171°/2mm. Compusul se prinde în masă. Cristale ușor gălbui, solubil în alcool, acetonă, eter, cloroform, insolubil în apă și glicerină.

Analiza: $C_{15}H_{22}O_3$ Gr. mol. = 250,33.
Calculat %: C = 71,96; H = 8,86.
Găsit %: C = 71,95; H = 8,70.

Monoeterul n. butilic al capronilrezorcinolului (III). Obținut după aceeași metodă indicată pentru compușii precedenți. Din 50 g (1 mol) capronilrezorcinol, 33 g (1 mol) bromură de butil și 14.8 g (1,1 mol) KOH, am obținut 25 g monoeterbutilic (Rt=53%) T.f. = 176—180°/2 mm.

Lichid uleios, gălbui, solubil în alcool, eter, cloroform, acetat de etil, acetonă, insolubil în apă.

Analiza: $C_{16}H_{24}O_3$ Gr. mol. = 264,35.
Calculat %: C = 72,76; H = 9,15.
Găsit %: C = 72,57; H = 9,01.

Monoeterul izoamilic al capronilrezorcinolului (IV). S-au folosit 55 g (1 mol) capronilrezorcinol 39,9 g (1 mol) bromură de izoamil și 16 g (1,1 mol) KOH folosind aceeași metodă de lucru indicată pentru compusul I, am obținut 34 g produs (Rt=53%), T. f. = 161—162°/0,5 mm. Cristale albe, p. t. =36,37° solubile în eter, alcool, acetonă, insolubile în apă și glicerină.

Analiza: $C_{17}H_{26}O_3$ Gr. mol. = 278,38.
Calculat %: C = 73,34; H = 9,41.
Găsit %: C = 73,43; H = 9,58.

Monoeterul etilic al 4-n hexilrezorcinolului (V). Se încălzește amestecul format din 20 g produs I, 150 ml acid clorhidric concentrat (d = 1,19) și 150 ml apă, la care se adaugă 50 g zinc amalgamat; încălzirea se face la început moderat, apoi se aduce la reflux pînă la dispariția zincului; se adaugă din nou treptat 20 g zinc amalgamat și 150 ml HCl și se continuă încălzirea timp de cîteva zile. Se urmărește mersul reducerii, cu ajutorul unei soluții de $FeCl_3$; substanța redusă producînd în soluție alcoolică o colorație verzuie, în timp ce compusul neredus dă în aceleași condiții o colorație roșie-închisă. Cînd reducerea este gata (18 ore), se extrage totul cu eter, soluția eterică se usucă pe SO_4Na_2 sicc., se filtrează, apoi se alungă solventul. După distilare sub presiune scăzută am obținut 14 g produs (Rt=74%). T.f. = 146—147°/1 mm. Cristale albe; p. t. = 37—38°; solubile în alcool, acetonă, cloroform; insolubile în apă și glicol.

Analiza: $C_{14}H_{22}O_2$ Gr. mol. = 222,32.
Calculat %: C = 75,25; H = 9,97
Găsit %: C = 75,43; H = 9,83.

Monoeterul n. propilic al 4-n hexilrezorcinolului (VI). Compusul a fost obținut prin reducerea a 25 g produs II cu 100 g zinc amalgamat, 150 ml HCl concentrat (d=1,19) și 300 ml apă, folosind aceeași metodă indicată la compusul precedent. Reducerea a fost efectuată în 22 de ore. Au rezultat 19 g produs (Rt=81%). T.f. = 144—5°/0,5 mm. Lichid slab gălbui, solubil în alcool etilic, acetonă, benzen, cloroform, insolubil în apă și etilenglicol.

Analiza: $C_{15}H_{24}O_2$ Gr. mol. = 236,34.
Calculat %: C = 76,22; H = 10,23
Găsit %: C = 76,15; H = 10,05.

Monoeterul n. butilic al 4-n hexilrezorcinolului (VII). Folosind aceleași condiții de reducere ca la produsul precedent din 26 g produs III, 100 g zinc amalgamat, 300 ml HCl și 300 ml apă, reducerea s-a efectuat în circa 36 de ore. Am obținut 19 g monoeter butilic al hexilrezorcinolului (Rt=77%). T.f. = 151—153°/0,5 mm. Produsul se prinde în masă, cristale albe avînd punctul de topire 39—40°. Solubil în eter, cloroform, alcool, benzen, insolubil în apă și etilenglicol.

Analiza: $C_{16}H_{26}O_2$ Gr. mol. = 250,37.
Calculat %: C = 76,80; H = 10,40.
Găsit %: C = 76,63; H = 10,55.

Monoeterul izoamilic al 4-n hexilrezorcinolului (VIII). Pentru obținerea lui am folosit 26 g produs IV, 100 g zinc amalgamat, 300 ml HCl concentrat (d=1,19), 300 ml apă după indicațiile de lucru menționate la compusul V

Reducerea s-a efectuat în circa 40 de ore. Au rezultat 21 g monoeter (Rt=79%). T.f. = 158—60°/0.5 mm. Lichid uleios gălbui cu tendință de cristalizare. Punctul de topire 27—28°, solubil în eter, acetonă, alcool, cloroform, insolubil în apă.

Analiza: $C_{17}H_{28}O_2$ Gr. mol. = 264,39.
Calculat % : C = 77,22; H = 10,67.
Găsit % : C = 77,40; H = 10, 84.

BIBLIOGRAFIE

1. MAVRODIN A. și HERESCU E. — *Bull. Soc. Șt. Farm. (București)*, 1941, nr. 1—2.
2. MAVRODIN A., STOENESCU V., DACU M. — *C. R. Acad. Sci. Rom.*, 1946—1947, nr. 8, p. 77.
3. ECONOMU V. — Teză de doctorat, Facultatea de farmacie, București, 1943.
4. MAVRODIN A., STOENESCU M., PETCU GH. — *Bull. Soc. Șt. Farm. (București)*, 1941, nr. 3—4.
5. MAVRODIN A., ZOTTA V., STOENESCU M., OȚELEANU D. — *Ann. Pharm, franc.*, 1960 vol. XVIII, p. 486—501.
6. LAMSON P. D., BROWN H. W., WARD C. B., ROBBINS B. N. — C. Z., 1931, nr. 1, p. 481 și 2 504; *J. Pharm. Belg.*, 1933, nr. 15, p. 58.
7. KUZNEȚOV N. V. — *Apt. Delo*, 1953, nr. 5, p. 63
8. REAZANOVA M. V., UMANOVA N. F. — *Pediatrija*, 1949, nr. 4, p. 50.
9. PODIAPOLSKAIA V. P. — *Sovetsk. Med.*, 1949, nr. 4, p. 24.
10. TRUHITINA O. P. — *Medd, sestra*, 1950, nr. 6, p. 20.
11. MOLLY D. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1933, nr. 101, p. 1 431.
12. TUBANGUI M. A., BASACA M., PASCO A. M. — *Chem. and Ind.* 1936, nr. 34, p. 387.
13. IONESCU C. N., GROSZKOWSKI ST., SERPER A. — *Stud. și Cercet. Chim. Acad. R.P.R.*, 1955, vol. 3, nr. 1—2, p. 13.
14. EICHOLTZ F., EHRHARDT A. — *Dtsch. Tropenmed Ztsch.*, 1948, nr. 46, p. 375.
15. EICHOLTZ F. — *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1948, nr. 74, p. 66.
16. IAMAZAKI H., MANNAMI C., TAKAOKA T. — *Japan J. Pharm.*, 1954, p. 52—61.
17. NAGAI — *Ber. der Japan pharm. gesellschafts*, 1959, nr. 77, p. 81.
18. MARCU C., MANOLESCU E., DOBRESCU D., MANUCHIAN M., — Comunicare la a V-a sesiune științifică a I.M.F., București, noiembrie 1959.
19. TOSCANO RICO I. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1926, nr. 94, p. 918; 1926, nr. 94, p. 921.

Articol intrat în redacție la 16.I.1962

Indicele de clasificare: 615.733

РЕЗЮМЕ

Продолжая начатые нами исследования, сохранив уже использованную схему синтеза, оказалось возможным получить восемь моноэфиров капронила и гексилрезорцинола, которых мы не обнаружили в исследованной нами литературе.

На этих ацил- и алкил-резорциноловых моноэфирах, которые могут образовывать изомеры, были проведены необходимые элементарные количественные определения, причем проверялись также структуральные формулы с помощью анализа спектра инфракрасных лучей, что повело к подтверждению состава, а также наличия клешневидных форм для кетоновых соединений.

Наряду с этим определялись токсичность и антигельминтовое действие этих соединений по сравнению с n-гексилрезорцинолом, причем было установлено, что действие этиловых и пропиловых производных является более сильным; отмечено, что активными являются пропиловые производные; токсичность этих продуктов ниже токсичности гексилрезорцинола.

RÉSUMÉ

En continuant les recherches antérieures et en maintenant le schèma de synthèse déjà utilisé, les auteurs ont obtenu huit monoéthers du capronil et du hexylrésorcinol, qu'ils n'ont pas trouvés mentionnées dans la littérature.

Sur ces monoéthers acyl- et alkyl-résorcinoliques, qui peuvent présenter des isomères, ont été effectuées les déterminations quantitatives élémentaires et ont été vérifiées les formules de structure par l'analyse de spectres en I. R., ce qui a conduit les auteurs à la confirmation de la constitution et de la présence d'une kélation pour les composés cétoniques.

On a déterminé la toxicité et l'action antihelminthique de ces composés par comparaison au n-hexylrésorcinol et on a constaté que les dérivés éthyliques et propyliques ont des effets plus accentués, les plus actifs étant les dérivés propyliques; la toxicité des produits est inférieure à celle de l'héxylrésorcinol.

SUMMARY

Developing their previous studies and maintaining the synthesis scheme already used, the authors obtained eight capronyl and hexylresorcinal monoethers which they have not found cited in the literature.

The necessary elementary quantitative determinations for these acyl- and alkyl-resorcin monoethers apt to have isomers were performed and the structural formulae were controlled by infra red spectrum analysis to have their constitution and the presence of chelation for ketonic compounds confirmed.

Determination of the toxicity and antihelminthic action of these compounds as against those of n-hexylresorcinol, showed that the ethylic and propylic derivatives had stronger effects, the latter being the most active; the toxicity of the products was lower than that of hexylresorcin

ZUSAMMENFASSUNG

In Fortsetzung unserer früheren Arbeiten erhielten wir unter Beibehaltung unseres früher gebrauchten Syntheseschemas acht Monoester des Kapronyl- und Hexylresorcinols, die wir im Schrifttum nirgends erwähnt gefunden haben.

Bei diesen Monoestern des Acyl- und Alkylresorcinols, die Isomere bilden können, wurden die notwendigen einfachen quantitativen Bestimmungen durchgeführt und die Strukturformeln durch Spektralanlyse in I. R. überprüft. Dies führte zur Bestätigung des Aufbaus und der Gegenwart einer Kelatbildung der Ketonverbindungen.

Es wurde die Toxizität dieser Verbindungen und ihre Wirkung auf Helminthen im Vergleich mit n-Hexylresorcinol bestimmt und festgestellt, daß die Athyl- und Propylderivate eine stärkere Wirkung ausüben, wobei die Propylderivate am wirksamsten sind. Die Toxizität der Praparate liegt unter der des Hexylresorcinols.

Contribuţii la studiul stabilităţii soluţiilor de cloral hidrat şi luminal sodic

Ing. farm. N. Ţuchel, farm. Vasilica Antonescu, farm. St. Moisescu

Intr-o lucrare anterioară (1) am arătat că soluţiile de cloral hidrat în prezenţa fosfatului de sodiu sau a boratului de sodiu se descompun urmînd cinetica reacţiilor catalizate prin baze. Participarea catalizatorului, în speţă ionul hidroxil, este efectivă în sensul că introduce în molecula substratului o sarcină negativă.

Procesul se compune din reacţii intermediare, din care cauză catalizatorul apare în ecuaţie de viteză fără a apărea în ecuaţia stoechiometrică a reacţiei.

Cînd cloralul se găseşte singur în soluţia apoasă proaspătă, atunci descompunerea lui urmează cinetica reacţiilor de ordinul I, adică :

$$\frac{dx}{dt} = K_1 (\text{Cloral}),$$

pe cînd în prezenţa fosfatului sau a boraxului, viteza devine proporţională şi cu concentraţia celui de al doilea reactant, adică :

$$\frac{dx}{dt} = K_2 (\text{Cloral}) (HO^-)$$

In continuare prezentăm aspectul descompunerii cloralului hidrat în prezenţa derivaţilor barbiturici, în speţă luminalul sodic, care urmează acelaşi mecanism, ca şi cazul amintit cu deosebirea că, în timpul reacţiei, apare luminalul acid care, fiind greu solubil, iese din sistem conferind prin aceasta soluţiei unele particularităţi. In plus, soluţia devine toxică, datorită şi altor produşi rezultaţi prin descompunerea cloralului şi care se manifestă prin greţuri, vărsături, erupţii cutanate etc. (2, 3).

Luminalul sodic în soluţie apoasă are un pH 8,2 rezultat din reacţia :

$\text{Luminal Na} + H_2O \rightleftarrows \text{luminal}^- + Na^+ + HO^- + H^+$

Această soluţie are o stabilitate mare la temperatura obişnuită (4, 5, 6), care nu se modifică decît la o încălzire prelungită la 100°, cînd se descompune parţial formîndu-se un precipitat alb de etilfenilacetilcarbamidă (7).

In prezenţa luminalului sodic, cloralul hidrat în soluţie la temperatura de 20° se descompune cu o viteză relativ mică ($k_{,,} = 6{,}13 \cdot 10^{-5}$) determinată de noi şi care devine evidentă prin apariţia cristalelor de luminal după circa 14 ore de la începutul reacţiei, deoarece solubilitatea acestuia este extrem de mică (0,004 mol/litru la 20°).

Ar fi de aşteptat ca, datorită solubilităţii mici a luminalului, ieşirea lui din sistem sub formă de cristale să se facă imediat. Normal această descom-

punere trebuie să decurgă cu o viteză mare după amestecul celor doi reactanţi, deoarece concentraţia în ioni de hidroxili catalizatori la începutul reacţiei este evident cea mai mare. Experimental se constată că, în primele 4 ore de la amestecul celor 2 soluţii, viteza este extrem de redusă astfel că practic nu poate fi urmărită cantitativ.

La începutul reacţiei, concentraţia în luminal acid (H.L.), care apare în soluţie este foarte mică, deoarece el se găseşte la o diluţie foarte mare, de unde rezultă o creştere a gradului de disociere a acestuia, mai ales că se găseşte şi în prezenţa unui electrolit tare, hidroxidul de sodiu, care influenţează produsul factorilor de activitate a luminalului, în sensul că acesta devine mai mic decît în apa pură.

Dacă folosim activităţile în locul concentraţiilor respective, atunci constanta de ionizare devine:

$$K_i = \frac{a \cdot H^+ \cdot a \cdot L^-}{a\,(HL)} = \frac{(H^+)_f \cdot H(L^-)_{f.L}}{(HL)_f \cdot HL}$$

şi cum HL = 1, atunci

$$K_i = \frac{(H^+)(L^-) \cdot_f (H^+)(L^-)}{(HL)},$$

adică produsul factorilor de activitate devine mai mic. Deoarece valoarea constantei de ionizare nu poate să se schimbe, ea trebuie să crească valoarea fracţiei, adică a numărătorului, deci creşte gradul de disociere a luminalului.

Pe măsură ce reacţia decurge, concentraţia în luminal se măreşte, gradul său de disociere scade, o parte din hidroxili din sistem se consumă pentru refacerea apei cerută de valoarea constantă a stării de echilibru la temperatura de 20°.

După cum am spus, după 4 ore viteza reacţiei poate fi urmărită de astădată cantitativ, deşi ionii de OH^- sînt mai puţini, ceea ce dovedeşte că abia acum ionii de hidroxil sînt disponibili pentru acţiunea lor catalitică.

Pe măsură ce ionii de hidroxili acţionează catalitic, pH scade din cauza luminalului acid, pînă ce reacţia se apropie de punctul unde $K_{OH} = K_H$ cînd acţiunea ionilor de OH încetează.

Cu alte cuvinte, reacţia de descompunere a cloralului în prezenţa luminalului sodic este limitată, deoarece acţiunea catalitică a ionilor de hidroxil încetează înainte ca valoarea lor să devină zero.

Determinările experimentale au fost efectuate cu concentraţii molare apropiate, precum şi cu concentraţii care să corespundă practicii medicale, adică 0,303 mol cloral hidrat şi 0,037 moli laminal sodic. Din momentul amestecării celor 2 soluţii pH a variat timp de 6 zile de la 8,2 la 5,2. La sfîrşitul acestei perioade, luminalul acid depus reprezintă 0,023 mol sau 63,2% din cantitatea de luminal sodic care a reacţionat, iar cloralul este descompus 0,207 mol, adică 61% din cantitatea iniţială.

Soluţia filtrată rămîne acum stabilă şi după 60 de zile conţine 0,014 mol, luminal, adică 36,8%, respectiv 0,096 moli cloral hidrat sau 39%.

Calculul timpului de înjumătăţire rezultat din relaţia:

$$t_{1/2} = \frac{1}{K \cdot a \cdot}$$

în care K = constanta de viteză la temperatura de 20°; a = concentraţia iniţială exprimată în ml, corespunzătoare reacţiilor de ordinul al II-lea arată

că, în 3 zile, trebuie să se depună, la temperatura de 20°, 50% din concentrația inițială de luminal, adică 0,0186 mol, în cazul cînd luminalul ar fi complet insolubil

Aceasta înseamnă că, în 6 zile, trebuie să iasă din soluție 0,027 mol față de 0,023 mol găsit experimental. Dacă ținem seama că solubilitatea luminalului la 20° este 0,004 mol/litru diferența dintre cantitatea calculată și cantitatea găsită experimental reprezintă chiar solubilitatea luminalului la temperatura de mai sus.

Această concordanță reprezintă pentru noi o verificare că reacțiile catalizate prin baze, respectiv descompunerea cloralului prin luminal sodic, urmează și în acest caz cinetica reacțiilor bimoleculare simple.

In medicația cu cloral de multe ori se adaugă unele substanțe emoliente cu scopul de a diminua probabil iritațiile provocate din descompunerea acestuia, mai ales cînd se administrează vreme mai îndelungată.

Adăugarea de gumă arabică, agar-agar, gelatină etc. poate modifica cinetica reacției, în special valoarea vitezei, datorită proprietăților coloidale ale acestora. La concentrații mici de coloid adăugat (0,25—0,50 g), soluția inițială de cloral și luminal sodic își schimbă unele proprietăți fizice, după cum se vede în tabelul I.

Tabelul I

	Soluție cloral hidrat + luminal Na	$d_{25°}$	n/no	σ (dine/cm)	H_2O legată pentru 1 g substanță
		1,006	1,005	62,9	
Soluție cloral + luminal-sodic cu	Agar-agar 0,25 g%	1,016	1,40	60,40	0,37
	Gumă arabică 0,50 g%	1,020	1,18	61,12	0,03
	Gelatină 0,50 g%	1,021	1,60	55,2	0,33
					După Briggs (8)

O modificare esențială se observă la guma arabică în privința apei de hidratare, care este de circa 10 ori mai mică ca a celorlalți coloizi, iar la gelatină și agar-agar valori apropiate a vîscozității, deși concentrațiile sînt diferite. O modificare a tensiunii superficiale care variază în timp se observă numai la gelatină. Unele modificări trebuie atribuite în mod firesc pH soluției, după cum vom vedea mai departe.

Determinările experimentale ne arată o slabă acțiune modificatoare a cineticii chimice atît cu agar-agar, cît și cu gumă arabică. Astfel, viteza de reacție la 22° se micșorează de circa două ori cu acești coloizi.

In privința gelatinei, acțiunea ei modificatoare este mai accentuată, deși coeficientul de vîscozitate și al apei de hidratare sînt sensibil aceleași cu ale soluției care conține agar-agar.

In prezența gelatinei 0,50 g%, viteza de descompunere la aceeași temperatură se micșorează de patru ori (k_v = $3{,}02.10^{-5}$, față de k_v = $1{,}164.10^{-4}$).

La pH 8,2, gelatina ca orice proteină se găsește departe de punctul izoelectric din care cauză își modifică aproape toate proprietățile, în sensul

că hidratarea devine puternică, constanta dielectrică scade, vîscovitatea crește, tendința spre transformări ireversibile se modifică. Datorită faptului că în reacția aceasta pH variază de la 8,2 la 5, unele din proprietățile enumerate de mai sus încep să se modifice, în sensul că ele devin mai mici pe măsură ce ne apropiem de punctul izoelectric al gelatinei (pH 4,79).

In schimb, în apropierea acestui punct, activitatea superficială devine maximă, deoarece substanța se concentrează la suprafața de separare a celor două faze (tensiunea superficială devine minimă 55,2 dine/cm) față de 63,6 dine/cm a soluției proaspete de gelatină ceea ce schimbă structura solului într-o măsură anumită (9, 10, 11). Activitatea superficială a gelatinei la punctului izoelectric vine să compenseze modificările din cauza variației pH, lucru ce nu se observă nici la guma arabică și nici la agar-agar.

Tabelul II

t°	k_v	$t_{1/2}$
20	$6{,}13 \cdot 10^{-5}$	72 de ore
22	$1{,}16 \cdot 10^{-4}$	36 de ore
25	$1{,}63 \cdot 10^{-4}$	30 de ore
30	$2{,}72 \cdot 10^{-4}$	20 de ore
35	$4.19 \cdot 10^{-4}$	10 ore
60	$4{,}89 \cdot 10^{-3}$	o oră
100	$8{,}52 \cdot 10^{-2}$	3 minute

Dacă se urmărește acum această reacție și în funcție de temperatură, rezultatele din tabelul II arată că viteza descompunerii depășește limita superioară a regulei Van't Hoff. Astfel la o variație de 10°, această viteză se mărește mai mult de patru ori, fapt ce trebuie avut în vedere atunci cînd preparăm aceste soluții la cald.

Variind acum concentrația în coloid, experiențele efectuate la 50° conduc la următoarele rezultate date în tabelul III

Tabelul III

	$d_{25°}$	η/η_0	σ (dyne/cm)	k_v
Soluție cloral + luminal sodic cu gumă arabică 2 g %	1,028	1,53	60,08	$2{,}7 \cdot 10^{-4}$
Soluție cloral cu luminal sodic cu gelatină 2 g %	1,031	2,27	54,2	$2{,}28 \cdot 10^{-5}$

Prin comparație cu constanta de viteză a soluției calculată pentru 50°, care are valoarea $k_v = 1.826.10^{-3}$, rezultă că, în prezența gumei arabice, reacția încetinește de circa șapte ori, iar în prezența gelatinei, de circa 90 de ori. Se înțelege că această valoare a vitezei de reacție datorită gelatinei este o consecință a hidratării puternice a acesteia la o concentrație care influențează mult vîscozitatea solului.

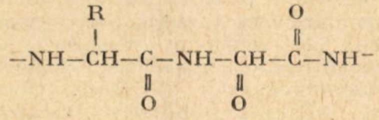
Calculul perioadei de înjumătățire arată că, la 50°, soluția de cloral cu luminal sodic are o valoare de circa 2 ore. Această valoare se modifică la 8 zile, cînd în soluția inițială se găsește gelatină 1%.

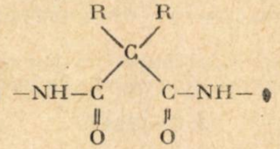
Încetinirea descompunerii la cald a soluțiilor de cloral cu luminal Na în prezența gelatinei 2% rezolvă fără vreun inconvenient prepararea acestor soluții și la cald.

O acțiune interesantă a gelatinei în cinetica reacției de descompunere a cloralului cu luminal sodic este și aceea de modificare a coeficientului de

solubilitate a luminalului acid în apă la temperatura obişnuită, fapt ce nu se observă la guma arabică sau agar-agar. Am arătat mai înainte că, în momentul cînd reacţia de descompunere a cloralului se opreşte, luminalul trebuie să iasă din sistem lucru care nu se întîmplă cînd în soluţie se găseşte gelatină. Într-adevăr, experienţa ne arată că o soluţie de 1% gelatină măreşte solubilitatea luminalului de circa trei ori la temperatura de 20°, solubilizarea efectuîndu-se însă cu o viteză redusă.

Această proprietate se explică datorită grupelor polare care se găsesc atît în formula gelatinei, cît şi la luminal.

(a) 

(b) 

O regulă veche, deşi empirică dar îndeajuns de verificată, arată că forţele de solvatare determinante pentru solubilitate se stabilesc preferenţial între grupe de atomi cu structura asemănătoare. Cînd îmbibiţia gelatinei este destul de înaintată, moleculele pierd contactul unele cu altele şi se pot mişca liber în soluţie. Grupele polare ale acesteia (C=O ; N—H) se unesc acum cu moleculele de apă prin punţi de hidrogen, care au o energie de legătură de 3—5 k cal/mol şi gelatina începe să se dizolve. Prin introducerea în soluţie a luminalului, grupele polare ale acestuia asemănătoare cu ale gelatinei au o energie de legătură de ordinul zecilor de k cal/mol cu mult mai puternice decît puntea de hidrogen, adică se stabileşte un regim preferenţial de interreacţie gelatină-luminal (11), după care urmează solvatarea grupelor polare libere şi deci dizolvarea luminalului. Se înţelege că dizolvarea aceasta se efectuează lent, aşa cum am amintit, fapt dovedit şi experimental.

În concluzie : 1. Descompunerea soluţiilor de cloral în prezenţă de luminal sodic urmează cinetica reacţiilor bimoleculare simple.

2. Adăugarea de substanţe coloidale acestui sistem conduce la o încetinire a vitezei de reacţie, care variază în funcţie de natura coloidului şi de concentraţie.

3. Creşterea coeficientului de solubilitate a luminalului în apă în prezenţa gelatinei reprezintă în cazul de faţă o rezolvare a unei incompatibilităţi farmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

1. TUCHEL N., ANTONESCU V., GHEORGHE V., MOISESCU ST. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1961, nr. 4.
2. RENESCU N. E. — Comptes-Rendus des seances de l'Academie de Sciences, 1932, p. 624, v. 195.
3. LEHMANN G. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1938, nr. 63, p. 21.
4. EDMONSOURI T. D., GOGAN I. F. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1958, nr. 7—12, p. 810.
5. ARNOLD URDANY, EMERSON F. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1956, nr. 45, p. 525.
6. FSETWURST F. — *Il Farmaco* 1959, nr. 2, p. 142.

7. MESNARD P. — *Bull. Soc. Pharm. (Bordeaux)*, 1938, vol. 76, p. 144.
8. BRIGGS D. — *J. Physical chem.*, 1931, nr. 35, p. 2914; 1932, nr. 36, p. 367.
9. EERMOLENKO N. — *Koll. Zeit.*, 1929, nr. 48, p. 141.
10. BATAZI A — Coloid. chemischen II, 1928, p. 121.
11. ASTBURY W. — *Koll. Zeit.*, 1938, nr. 83, p. 130.

Articol intrat în redacție la 16.I.1962.

Indicele de clasificare: 615.782.543.3—012
615.782.12—012

РЕЗЮМЕ

При изучении вопроса стабильности и сохранения во времени медикаментов, авторы описывают механизм разложения хлоралгидрата в растворе при наличии барбитуровых производных (луминал-натриум).

С помощью периода кинетического полураспада, проверяется бимолекулярная реакция, по которой протекает это разложение.

В последующем, анализируется кинетика разложения ряда коллоидов (гумми-арабик, агар-агар, желатина), причем указывается действие ведущее к изменению скорости, вызываемой желатиной реакции. Проводится сравнительное исследование кинетики в зависимости от температуры и роста концентрации коллоида.

Обсуждается увеличение коэффициента растворимости кислого луминала в условиях обычной температуры, при наличии желатины.

RÉSUMÉ

En étudiant le problème de la stabilité et de la conservation a la longue du médicament, les auteurs décrivent le mécanisme de la décomposition de l'hydrate chloral en solution, en présence des dérivés barbituriques (luminal Na). On vérifie pour la période de demi-vie cinétique la réaction bimoléculaire qui suit cette décomposition.

On analyse ensuite la cinétique de la décomposition en présence de certains colloïdes (gomme arabique, agar-agar, gélatine) et on montre l'action modificatrice de la vitesse de réaction exercée par la gélatine. On effectue une étude comparative de la cinétique en fonction de la température et de l'augmentation de la concentration du colloïde.

On étudie l'accroissement du coefficient de solubilité du luminal acide a la température ordinaire, en présence de la gélatine.

SUMMARY

Following up the problem of the stability and conservation for a length of time of chloral hydrate, the authors describe the mechanism of its decomposition in solution in the presence of barbituric derivatives (luminal Na). The bimolecular reaction of this decomposition was checked by the kinetic half life period.

Further investigations were carried out on the kinetics of its decomposition in the presence of certain colloids (gum-arabic, agar-agar, gelatin), while the modifying action of the speed of the reaction given by gelatin was pointed out. The kinetics of the reaction were studied comparatively in terms of temperature and increase in colloid concentration.

Increase in the solubility coefficient of luminal acid at the common temperature in the presence of gelatin was also studied.

ZUSAMMENFASSUNG

Verff., die sich mit der Frage der Stabilität und längeren Aufbewahrung der Arzneimittel befassen, besprechen den Zerfallsvorgang von in Lösung befindlichem Chloralhydrat in Gegenwart von Barbitursäurederivaten (Luminalnatrium). Durch die kinetische Halbwertperiode wird die Bimolekularreaktion überprüft, nach der dieser Zerfall erfolgt.

Weiterhin wird die Kinetik des Zerfalls in Gegenwart von Kolloiden (Gummi arabicum, Agar-Agar, Gelatine) verfolgt und auf die Gelatinewirkung im Sinne einer Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit hingewiesen. Es wird in vergleichender Weise die Kinetik in Abhängigkeit von der Temperatur und der Zunahme der Kolloidkonzentration untersucht.

Es wird die Steigerung des Löslichkeitskoeffizienten von saurem Luminal bei gewöhnlicher Temperatur in Gegenwart von Gelatine behandelt.

Studiul activității antituberculoase a unor derivați hidrazidici din seria acidului α-benzoilaminocinamic și a acidului fenilacetic

NOTA a II-a

Prof. A. Teitel, prof. M. Vanghelovici, conf. P. Gheorghiu, dr. V. Stroescu, chim. Viorica Bratu, chim. Cătălina Demetrescu, dr. Em. Manolescu, dr. Em. Popescu, dr. A. Popa

Într-o lucrare precedentă (1) am cercetat activitatea antituberculoasă, *in vitro*, la o serie de hidrazide substituite, derivați ai acidului α-benzoilaminocinamic, de curînd sintetizați în țara noastră (2).

Cercetările au arătat că izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-p-dimetilaminocinamic are o activitate antituberculoasă apropiată de cea a hidrazidei acidului izonicotinic.

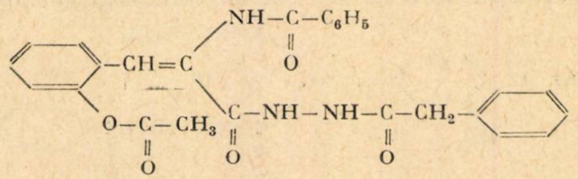
In lucrarea de față ne-am propus să studiem activitatea antituberculoasă. *in vitro*, a unei noi serii de derivați hidrazidici din seria acidului α-benzoilaminocinamic, precum și ai acidului fenilacetic, recent sintetizați (3).

Materiale și metodă

Am cercetat activitatea antituberculoasă a 18 derivați hidrazidici substituiți, 12 fiind produși din seria acidului α-benzoilaminocinamic, notați convențional cu cifre arabe, iar 6 fiind compuși din seria acidului fenilacetic, notați convențional cu cifre romane (tabelul I).

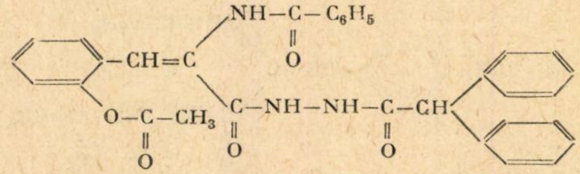
Tabelul I

Nr. 10



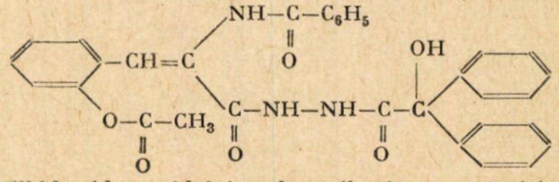
Fenilacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-o-acetocinamic.

Nr. 11



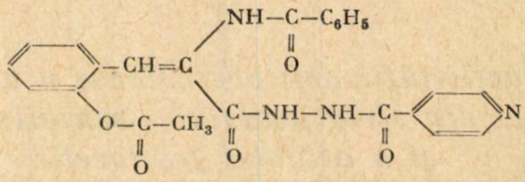
Difenilacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-o-acetoxicinamic.

Nr. 12



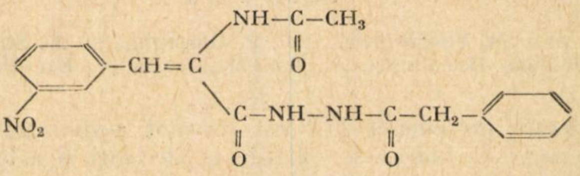
Difeniloxiacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-o-acetoxicinamic.

Nr. 13



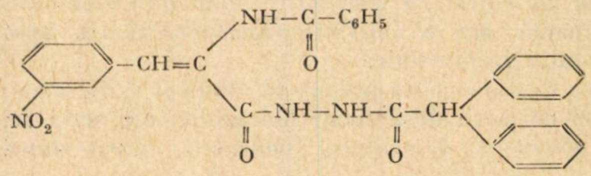
Izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-o-acetoxicinamic.

Nr. 14



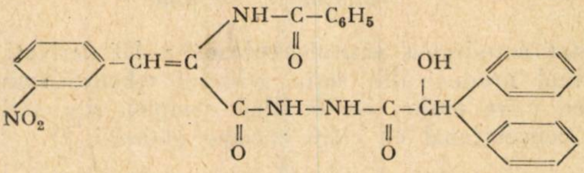
Fenilacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-m-nitrocinamic.

Nr. 15



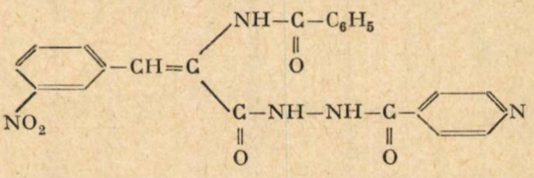
Difenilacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-m-nitrocinamic.

Nr. 16



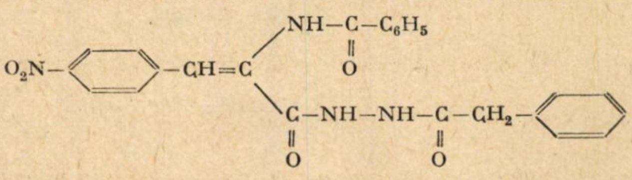
Difeniloxiacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-m-nitrocinamic.

Nr. 17

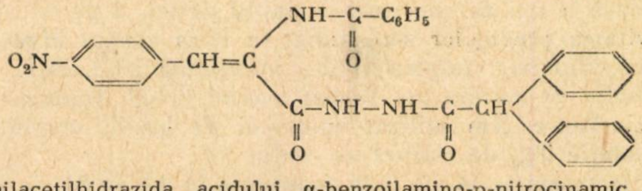


Izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-m-nitrocinamic.

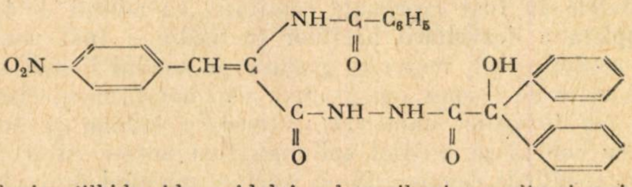
Nr. 22



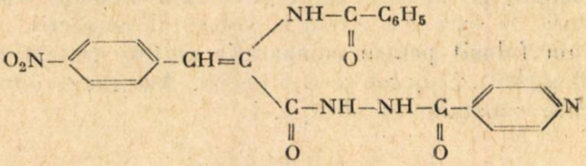
Fenilacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-p-nitrocinamic.

Nr. 23 

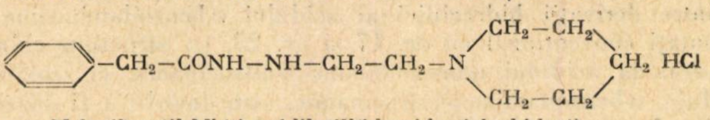
Difenilacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-p-nitrocinamic.

Nr. 24 

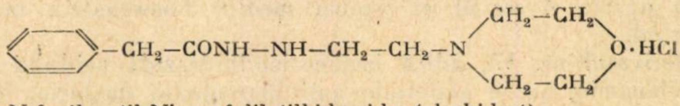
Difeniloxiacetilhidrazida acidului α-benzoilamino-p-nitrocinamic.

Nr. 25 

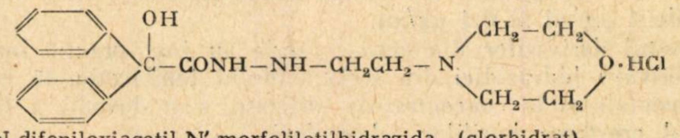
Izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-p-nitrocinamic.

Nr. II 

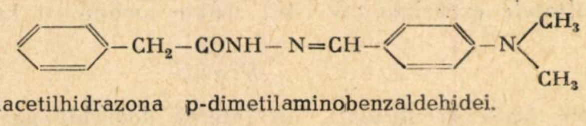
N-fenilacetil-N'-piperidiletilhidrazida (clorhidrat).

Nr. III 

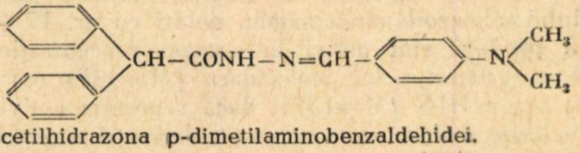
N-fenilacetil-N'-morfoliletilhidrazida (clorhidrat).

Nr. VI 

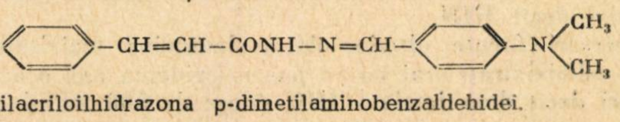
N-difeniloxiacetil-N'-morfoliletilhidrazida (clorhidrat).

Nr. XIII 

Fenilacetilhidrazona p-dimetilaminobenzaldehidei.

Nr. XI 

Difenilacetilhidrazona p-dimetilaminobenzaldehidei.

Nr. XII 

Fenilacriloilhidrazona p-dimetilaminobenzaldehidei.

Substanțele fiind puțin solubile în apă au fost dizolvate în propilenglicol, pentru a realiza concentrații de 40 µg/ml, 4 µg/ml și 0,4 µg/ml.

Activitatea produșilor s-a studiat *in vitro* asupra *Mycobacterium tuberculosis*, var *Hominis*, tulpina $H_{37}R_v$ întreținută pe cartof.

Ca mediu de cultură am folosit mediul lichid Youmans și mediul solid Loewenstein-Yense. Am utilizat suspensii de bacili, conținînd 0,1 mg germeni/ml soluție 9‰ de clorură de sodiu.

Mediile însămînțate au fost controlate la 14 și 21 de zile.

Rezultatele au fost exprimate cantitativ cu notații de la — la ++++. Lipsa completă a dezvoltării bacililor în mediu a fost notată cu —, 3—6 colonii pe mediul solid, respectiv granule pe mediul lichid, s-au notat ±, un număr mai mare de colonii sau granule s-au notat cu +, creșterea abundentă cu +++, iar formarea unui văl pe mediile lichide și acoperirea întregii suprafețe cu colonii pe mediul solid au fost notate cu ++++.

Am făcut citirile comparativ cu martori constînd din culturi ale aceleiași tulpini de bacili, pe mediile respective, fără adaosul substanței de cercetat și din culturi, la care s-a adăugat solventul respectiv, propilenglicolul. De asemenea, am folosit pentru comparație culturi tratate cu HIN, în concentrații de 40 µg/ml, 4 µg/ml și 0,4 µg/ml. Am făcut cîte 24 de determinări pentru fiecare substanță și diluție.

Rezultate

Dintre derivații hidrazidici ai acidului α-benzoilaminocinamic, doi produși, notați convențional cu nr. 17 și nr. 25, cu structura chimică : izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-m-nitrocinamic și izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-p-nitrocinamic, s-au dovedit a fi deosebit de activi, împiedicînd complet dezvoltarea culturilor de bacili tuberculoși în concentrații de 40 µg/ml, 4 µg/ml și pentru mediul Loewenstein în concentrații de 0,4 µg/ml.

Derivatul nr. 13, adică izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-o-acetoxicinamic, are o activitate antituberculoasă mijlocie, inhibînd creșterea bacililor tuberculoși în concentrații de 40 µg/ml și fiind inactiv în concentrații de 4 µg/ml și 0,4 µg/ml.

Restul derivaților din această serie au fost practic inactivi.

Derivații hidrazidici din seria acidului fenilacetic, în condițiile noastre experimentale și la concentrațiile utilizate, s-au dovedit a fi inactivi, nemodificînd creșterea bacililor tuberculoși.

Rezultatele experimentale sînt redate amănunțit în tabelul II.

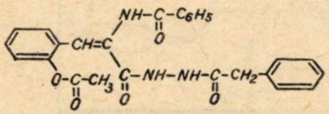
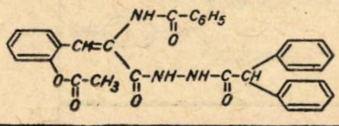
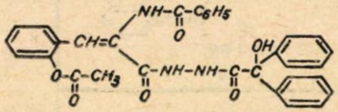
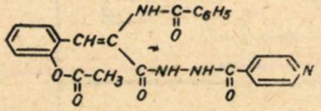
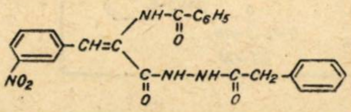
Discuții

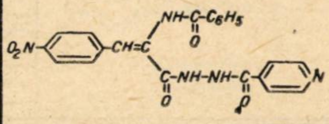
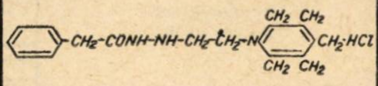
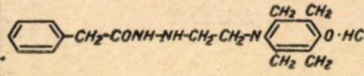
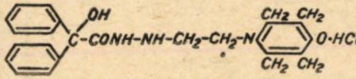
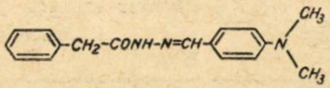
Dintre derivații studiați, un interes deosebit par să prezinte cei din seria acidului α-benzoilaminocinamic, notați cu nr. 17 și nr. 25.

Acești produși sînt activi la aceeași concentrație ponderală cu HIN. Dat fiind că greutatea lor moleculară (M=431) este de circa 3 ori mai mare decît cea a HIN (M=137), dacă raportăm activitatea lor antituberculoasă la valorile molare, constatăm că derivații cercetați sînt de circa 3 ori mai activi decît HIN.

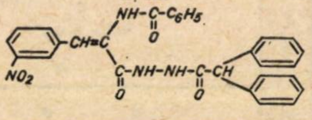
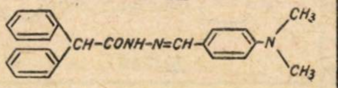
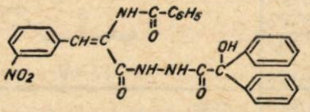
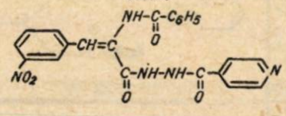
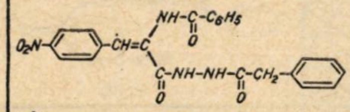
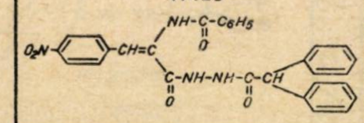
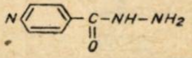
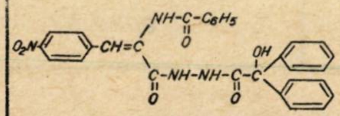
Încercări făcute ulterior de a determina toxicitatea acută a acestor derivați administrați oral nu au pus în evidență nici o acțiune toxică la doze mai mari decît doza letală a HIN (doze de 500 ml/kilocorp). Această lipsă

Tabelul 11

Formula		Mediul Youmans 14 zile	Mediul Youmans 21 zile	Mediul Löwenstein 14 zile	Mediul Löwenstein 21 zile
Nr. 10 	40γ/ml	<+ +	<+ +	<+ ±	<+++ ++
	4γ/ml	<++ ++	<++ ++	<+ +	<++± ++±
	0,4γ/ml	<+− +−	<++ ++	<+ +	<+++ +++
Nr. 11 	40γ/ml	<++ ++	<++ ++	<+ +	<++± ++±
	4γ/ml	<++ ±	<++ +	<+ +	<+++ +++
	0,4γ/ml	<+·· ++	<+++ ++±	<++ +	<+++ ++
Nr. 12 	40γ/ml	<++ ++	<++ +++	<+ +	<+++ ++
	4γ/ml	<++ ++	<++ ++	<+ +±	<+++ ++
	0,4γ/ml	<++ ++	<++ ++	<+ +±	<+++ +++
Nr. 13 	40γ/ml	<− −	<− −	<− −	<− −
	4γ/ml	<++ ++	<+++ +++	<++ ++	<+++ +++
	0,4γ/ml	<++ ++	<+++ +++	<++ ++	<+++ +++
Nr. 14 	40γ/ml	<+ +	<++ ++	<+ +	<++ ++
	4γ/ml	<++ +	<++ +	<++ +±	<++± ++±
	0,4γ/ml	<+ +	<+ +	<+ +±	<++ +++±

Formula		Mediul Youmans 14 zile	Mediul Youmans 21 zile	Mediul Löwenstein 14 zile	Mediul Löwenstein 21 zile
Nr. 25 	40γ/ml	<−− −−	<−− −−	<−− −−	<−− −−
	4γ/ml	<−− −−	<−− −−	<−− −−	<−− −−
	0,4γ/ml	<+ +	<++ ++	<− −	<− −
Nr. II 	40γ/ml	<+ +	<++ ++	<+ ++	<++ +++
	4γ/ml	<++ ++	<+++ +++	<++ ++	<+++ +++
	0,4γ/ml	<++ ++	<+++ +++	<++ ++	<+++ +++
Nr. III 	40γ/ml	<+ ++	<++ ++	<++ +±	<+++ ++
	4γ/ml	<+ ++	<++ +++	<++ ++	<+++ ++
	0,4γ/ml	<+++ +++	<+++ +++	<++ ++	<+++ +++
Nr. VI 	40γ/ml	<+ +	<+++ +++	<+± ++	<++± +++
	4γ/ml	<+± +±	<+++ +++	<++ +++	<+++ +++
	0,4γ/ml	<+ ++	<+++ +++	<++ ++±	<+++ +++
Nr. XIII 	40γ/ml	<+ +	<++ ++	<++ ++	<+++ +++
	4γ/ml	<++ ++	<+++ +++	<++ ++	<++ +++
	0,4γ/ml	<+++ ++	<+++ +++	<++ ++±	<+++ +++

(Continuare la tabelul II)

Nr. 15 	40γ/ml	< ++ / ++	< ++ / ++	< ± / +	< ++± / ++	Nr. XI 	40γ/ml	< + / +	< ++ / ++	< +± / +±	< ++± / ++±
	4γ/ml	< ++ / ++	< ++ / ++	< ± / −	< ++± / ++		4γ/ml	< ++ / ++	< +++ / +++	< ++ / ++	< +++ / ++±
	0,4γ/ml	< ++ / ++	< ++ / ++	< ± / −	< ++ / ++		0,4γ/ml	< ++ / ++	< +++ / +++	< ++ / +±	< ++± / ++±
Nr. 16 	40γ/ml	< ++ / ++	< ++ / ++	< ++ / +	< +++ / +++	Nr. XII	40γ/ml	< ++ / +	< +++ / +++	< +± / +±	< ++± / ++±
	4γ/ml	< ++ / ++	< ++ / ++	< ++ / ++	< ++ / ±		4γ/ml	< +± / ++	< +++ / +++	< ++ / ++	< +++ / +++
	0,4γ/ml	< ++ / ++	< ++ / ++	< ++ / ++	< +++ / +++		0,4γ/ml	< ++ / ++	< +++ / +++		
Nr. 17 	40γ/ml	< −− / −−	< −− / −−	< −− / −−	< −− / −−	MARTOR		+	++	++	+++
	4γ/ml	< −− / −−	< −− / −−	< −− / −−	< −− / −−			++	++	++	+++
	0,4γ/ml	< + / ±	< +± / +±	< −− / −−	< −− / −−			++	+++	++	+++
Nr. 22 	40γ/ml	< + / +±	< ++ / ++	< + / +±	< +++ / +++	MARTOR cu propilenglicol		+	++	++	+++
	4γ/ml	< +± / −	< ++ / −	< +± / +±	< +++ / ++±			++	++	++	+++
	0,4γ/ml	< ++ / +	< ++ / ++	< ++ / +±	< +++ / ++±						
Nr. 23 	40γ/ml	< +± / +±	< ++ / ++	< +± / +	< +++ / +++	Hidrazida izonicotinică 		< −−− / −−−	< −−− / −−−	< −−− / −−−	< −−− / −−−
	4γ/ml	< + / +	< ++ / ++	< ++ / +±	< +++ / ++±			< −−− / −−−	< −−− / −−−	< −−− / −−−	< −−− / −−−
	0,4γ/ml	< +± / +±	< ++ / ++	< ++ / ++	< +++ / +++			< −−− / −−−	< −−− / −−−	< −−− / −−−	< −−− / −−−
Nr. 24 	40γ/ml	< + / +	< ++ / ++	< +± / ++	< +++ / +++						
	4γ/ml	< ++ / −−	< ++ / ++	< +± / ++	< +++ / +++						
	0,4γ/ml	< +± / +±	< ++ / +±	< + / +±	< +++ / +++						

de toxicitate relativă, precum şi activitatea lor antituberculoasă puternică arată posibilitatea utilităţii terapeutice a acestor noi derivaţi.

În privinţa mecanismului de acţiune trebuie să remarcăm că derivaţii nr. 17 şi nr. 25 ar putea exercita efectele lor, fie prin eliberarea de HIN activ, fie prin molecula lor întreagă. Faptul că aceşti derivaţi, în concentraţii molare, sînt de 3 ori mai activi decît HIN arată că activitatea lor antituberculoasă se datoreşte structurii lor moleculare, ca atare.

Ca relaţii între structură şi acţiune se observă că derivaţii nr. 17 şi nr. 25 prezintă în poziţia meta, respectiv para, a nucleului benzenic din molecula acidului α-benzoilaminocinamic o grupare —NO_2 (substituent de ordinul al II-lea, avînd duble legături). De asemenea, cei doi derivaţi conţin în molecula lor radicalul izonicotinoilhidrazidic.

Structura acestor derivaţi sugerează ideea că asocierea radicalului nitrofenil, constituent al acidului α-benzoilaminonitrocinamic cu radicalul izonicotinoilhidrazidic, ar putea fi răspunzătoare de activitatea antituberculoasă crescută. Această ipoteză este sprijinită de efectul specific pe care-l produce acelaşi substituent nitro, de exemplu în molecula cloramfenicolului. Aceasta cu atît mai mult, cu cît derivaţii înrudiţi ca structură care conţin numai radicalul benzoilaminonitrocinamic sau numai radicalul izonicotinoilhidrazidic nu sînt activi ca antituberculoşi.

Absenţa activităţii antituberculoase în lipsa radicalului izonicotinoilhidrazidic confirmă ipoteza cercetătorilor Bernstein, Lott, Steinberg şi Yale (4), conform căreia acest radical potenţează proprietăţile tuberculostatice.

Derivatul nr. 13 din aceeaşi serie are o activitate antituberculoasă mijlocie în comparaţie cu HIN. Se remarcă şi aici prezenţa radicalului izonicotinoilhidrazidic în structura sa moleculară, dar în schimb nu este prezent substituentul nitro pe radicalul α-benzoilaminocinamic, produsul avînd un radical acetoxi, substituit în poziţia orto pe nucleul benzenic.

Faptul că derivatul nr. 13 este mai puţin activ decît derivaţii nr. 17 şi nr. 25 arată că pentru acţiunea antituberculoasă asocierea dintre radicalul izonicotinoilhidrazidic şi radicalul α-benzoilaminonitrocinamic este mai favorabilă decît asocierea radicalului izonicotinoilhidrazidic cu cel α-benzoilamino-o-acetoxicinamic.

Studiul celor 6 derivaţi din seria acidului fenilacetic a dovedit că aceştia sînt lipsiţi de activitate antituberculoasă.

În structura acestor produşi se observă prezenţa grupării —NH—N=C sau a grupării =N—NH—C=, considerate ca determinante ale activităţii antituberculoase de către unii cercetători (5, 6). Cei 6 derivaţi studiaţi de noi, fiind inactivi, nu confirmă această relaţie.

Concluzii

Au fost studiaţi 18 derivaţi hidrazidici noi din seria acidului α-benzoilaminocinamic şi din seria acidului fenilacetic.

Derivaţii notaţi convenţional cu nr. 17 şi nr. 25, adică izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-m-nitrocinamic şi izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-p-nitrocinamic, prezintă o puternică activitate antituberculoasă *in vitro*, fiind, în condiţiile noastre experimentale, de circa 3 ori mai activi decît HIN.

Derivatul nr. 13, adică izonicotinoilhidrazida acidului α-benzoilamino-o-acetoxicinamic, a dovedit o activitate antituberculoasă relativ mijlocie în raport cu același termen de comparație.

Considerăm necesară aprofundarea studiului activității antituberculoase *in vitro* și *in vivo* a derivaților nr. 17 și nr. 25, care ar putea prezenta interes din punct de vedere terapeutic.

De asemenea, ar fi utilă studierea eventualelor efecte antituberculoase pentru alți derivați înrudiți structural cu produșii nr. 17 și nr. 25.

Pentru precizarea importanței asocierii radicalului α-benzoilaminocinamic substituit pe nucleul benzenic cu gruparea nitro ar fi interesantă extinderea cercetărilor în legătură cu acțiunea antituberculoasă la alți derivați hidrazidici din această serie, nesubstituiți pe nucleul benzenic sau substituiți cu alți radicali în diferite poziții.

BIBLIOGRAFIE

1. TEITEL A., GHEORGHIU P., BRATU V., STROESCU V., MANOLESCU EM., VANGHELOVICI M., DEMETRESCU C., GANE P., POPA A, SCHWARTZ R., Comunicările Societății Științelor Medicale, Secția fiziologie, 1961.
2. VANGHELOVICI M., DEMETRESCU C. — Studii și cercetări, Secția științe chimice, Acad. R.P.R., 1960.
3. VANGHELOVICI M., DEMETRESCU C. — Studii și cercetări, Secția științe chimice, Acad. R.P.R., 1960, nr. 1—2, 157.
4. BERNSTEIN, LOTT, STEINBERG și YALE — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1952, vol. 65, nr. 357.
5. SCIUKINA N. N., PERȘIN G. N., MAKEEVA O. O., SAZONOVA E. D., NIKITSKAIA E. S., JANINA A. D., IAKOVLEVA A. I. — *Doklad. Akad. Nauk., S.S.S.R.*, 1952, vol. LXXXIV, nr. 5, p. 981—984.
6. OFFE H., SIEFKEN O., DOMAGK G. — *Z. Naturforschg*, 1952 vol. 7 *b*, p. 462—468

Articol intrat în redacție la 19.VIII.1961.

Indicele de clasificare: 615.779.93

РЕЗЮМЕ

Исследовалось антитуберкулезное действие новых 18 замещенных гидразидов, 12 из серии α-бензоиламино-цинамсммоесй кислоты и 6 из серии фенилуксусной кислоты.

Были использованы культуры туберкулезных палочек человеческого типа Ратти H_{37} на средах Юманса и Левенштейн-Енсена.

Среди исследованных производных весьма активными оказались производные № 17 и № 25, то есть: изоникотиинол-гидразид α-бензоиламино-м-нитроцинамоммовой кислоты и изоникотноил-гидразид α-бензоил-амино-п-нитро-цинамоммовой кислоты, обладающих примерно в 3 раза более сильным действием, чем гидразид изоникотиновой кислоты.

Приводятся соображения, касающиеся взаимосвязи между химической структурой и антитуберкулезным действием исследованных гидразидных производных.

RÉSUMÉ

On étudié l'action antituberculeuse de 18 nouvelles hydrazides substituées, 12 de la série de l'acide α-benzoïlamino-cinnamique et 6 de la série de l'acide phénylacétique.

On a utilisé des cultures de bacilles tuberculeux, de type humain, Ratti H_{37}, sur les milieux Youmans et Loewenstein — Yensen.

Parmi les dérivés étudiés se sont avérés très actifs les dérivés No. 17 et No. 25, c'est-à-dire l'isonicotinoïl-hydrazide de l'acide α-benzoïl-amino-m —nitro-cinnamique et l'isonicotinoïl-hydrazide de l'acide α-benzoïlamino-p-nitro-cinnamique qui présentent une activité antituberculeuse d'environ 3 fois plus puissante que le HIN.

On fait des considérations concernant les relations entre la structure chimique et l'activité antituberculeuse des dérivés hydrazidiques étudiés.

SUMMARY

The antituberculous action of 18 new hydrazide substitutes, of which 12 belonging to the α-benzoilamino-cynamid acid and 6 to the phenyl-acetic acid series, were studied.

Cultures of bacillus tuberculosis of the human type, strain Ratti H_{37} on Youmans and Loewenstein-Yensen media were used.

Derivatives No. 17 and No. 25 proved very active, i.e. α-benzoil-amino-m-nitro-cynamic and isonicotinoil-hydrazide and α-benzoilamino-p-nitro-cynamic acid isonicotinoil hydrazide whose tuberculostatic activity was about threefold that of INH.

Remarks are made regarding the relationship between the chemical structure and the antituberculosis activity of the hydrazide derivatives investigated.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die tuberkulostatische Wirkung von 18 neuen substituierten Hydraziden untersucht u. zw. 12 aus der Reihe der α-Benzoilamincinnaminsäure und 6 aus der Reihe der Phenylessigsäure.

Es wurde an Kulturen von Tuberkelbazillen t. humanus, Ratti H_{37}, auf Youmans- und Löwenstein-Yensen-Nährböden gearbeitet.

Von den untersuchten Derivaten erwiesen sich als sehr wirksam die Derivate Nr. 17 und Nr. 25, d.h. das Isonikotinoilhydrazid der α-Benzoil-Amino-m-Nitro-Cinnaminsäure und das Isonikotinoilhydrazid der α-Benzoilamin-p-Nitro-Cinnaminsäure, die eine etwa dreimal stärkere tuberkulostatische Wirkung ausüben als INH.

Es werden Betrachtungen angestellt betreffend die Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und tuberkulostatischen Wirkung der untersuchten Hydrazidderivate.

REFERATE

CERCETĂRI ASUPRA ACTIVITĂŢII HERBA ADONIS VERNALIS. I. ACTIVITATEA PLANTELOR DIN FLORA SPONTANĂ ŞI DE CULTURĂ, **St. Büchner** şi **N. Stepien**, Diss. Pharm., 1960, t. XII, nr. 4, p. 267, 273.

În lucrare autorii prezintă rezultatele determinărilor activităţii infuziei 0,5% de *Herba Adonis vernalis*, de diferite provenienţe. Făcînd exprimarea rezultatelor în unităţi de porumbel, autorii dau următoarele cifre pentru drogurile provenite din: Lublin 5,8 u, Varşovia 7,3 u şi din Posen 6,9 u. Pentru droga importată din ţări situate mai la sud decît Polonia s-au găsit următoarele cifre: Bulgaria 13,5 u, Romînia 7,4 u, Iugoslavia 10,0 u.

Conservarea în timp şi efectul acesteia au fost studiate la 9 şi la 24 de luni de la determinările iniţiale. Din cele 5 probe examinate, numai una a arătat o micşorare în activitatea biologică în cursul conservării. Droga provenită din Bulgaria a arătat o descreştere de 6% în activitatea biologică după conservare de 10 luni şi de 22,3% după 2 ani.

I. Popa

STUDII ASUPRA COMPOZIŢIEI CHIMICE PRIVIND TRIFOLIUM ARVENSE L., **J. Kolodziejski**, **S. Gill**, Diss, Pharm., 1960, t. XII, nr. 4, p. 303—310.

Autorii au făcut cercetări asupra diferitelor părţi ale trifoiului *(Trifolium arvense* L) cu privire la veştejirea, umiditate, cenuşă, extract uscat şi compoziţie chimică.

Cea mai mare parte a plantei este formată din tulpină, (54,64) şi inflorescenţă (34,7%). Conţinutul în cenuşă este de la 6,32% pentru tulpini, la 4,78%, pentru inflorescenţe.

Randamentul cel mai mare în substanțe extrase se obține cu ajutorul apei (25,88%) și etanol (15,21%), și cel mai mic cu cloroform (3,32%), eter etilic (3,05) și eter de petrol (1,97%).

Prezența taninurilor, printre care grupul catehinelor, s-a pus în evidență cu ajutorul reacțiilor calitative.

Rădăcinile sînt lipsite de taninuri; conținutul în acestea este mai mare în inflorescență decît în mlădițele frunzelor. Conținutul cel mai ridicat în tanin este atins în timpul înfloririi (5,19—6,63%, depinzînd de metoda de determinare) și cel mai scăzut după terminarea vegetației (2,46—2,65%), după ce a devenit brun. Nu au fost găsiți acaloizi, saponine sau uleiuri, însă erau prezente flavonide; studii asupra acestora vor fi publicate mai tîrziu.

I. Popa

NOI METODE PENTRU DETERMINAREA MORFINEI IN OPIU, A. **Baerheim Svendsen,** Dtsch. Apoth.-Ztg., 1960, nr. 31, p. 920.

Pentru a putea eventual îmbunătăți metodele existente pentru determinarea morfinei în opiu — sau a arăta o metodă nouă și mai bună — trebuie să se dispună de o micrometodă aproximativ absolută, cu care să se poată controla vechile metode și, eventual, noua metodă.

În acest scop s-a studiat determinarea cantitativă a morfinei în opiu cu ajutorul hîrtiei cromatografice și al hîrtiei electroforetice Pentru punerea la punct a celei mai bune tehnici de separare s-au executat cercetări comparative pe hîrtie cromatografică și electroforetică a separării morfinei de alte substanțe existente în extractul de opiu de analizat.

Morfina a fost extrasă pe oxid de aluminiu-acid, separarea executîndu-se cu amestecul de lichid butanol-acid acetic-apă (4:1:5), cu hîrtia cromografică și acid acetic 10% și span 500 V cu hîrtia electroforetică.

În ambele cazuri s-a întrebuințat hîrtie de filtru Watheman nr. 1.

Determinarea morfinei a rezultat prin eluarea ei pe hîrtie cu HCl 1%, transformarea în nitrozo-morfină și determinarea corespunzătoare a soluției colorate în portocaliu-roș prin adăugare de amoniac.

Rezultatele arată că se obține cea mai bună separare cu hîrtie cromatografică în condițiile date.

Cu ajutorul metodei perfecționate s-au obținut, la determinarea morfinei într-o serie de probe de opiu, rezultate mulțumitoare.

La fel este cazul pentru examinarea de control cu o metodă Mannich modificată, perfecționată pentru noua Farmacopee Nordica.

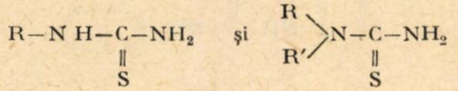
Metoda Mannich amintită a fost întrebuințată la o serie de circa 50 de probe opiu de diferite origini, cu rezultate bune. Metoda dă, pentru același material de cercetare, aproximativ aceeași valoare de morfină ca metoda internațională Kalk și rezultatele sînt de o exactitate mulțumitoare.

Manon Stoenescu

Studiul acțiunii antituberculoase a unor noi derivați de tiouree (4-metiltiazolintiouree)

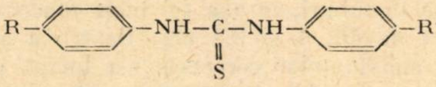
Conf. P. Gheorghiu, conf. C. Marcu, chim. Viorica Bratu, dr. D. Dobrescu, dr. M. Manuchian, dr. V. Stroescu, dr. A. Popa, dr. Em. Popescu, chim. Rita Schwartz

În studiile sistematice întreprinse de chimiști și farmacologi pentru descoperirea de noi substanțe cu acțiune antituberculoasă, unii cercetători s-au oprit asupra derivaților de tiouree (1). S-a constatat că derivații de tiouree monosubstituiți și cei disubstituiți în 1,1 de tipul



nu sînt activi ca antituberculoși, cu excepția sulfaniltioureei, activă însă la concentrații mari.

Majoritatea derivaților tioureici disubstituiți în 1,3 de tipul difeniltiouree au activitate tuberculostatică *in vivo.*



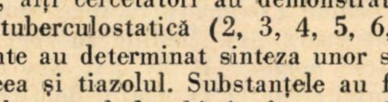
Pe de altă parte, alți cercetători au demonstrat că unii derivați ai tiazolului au activitate tuberculostatică (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Aceste considerente au determinat sinteza unor substanțe care să conțină în molecula lor tioureea și tiazolul. Substanțele au fost sintetizate de Tefas și colaboratorii în Laboratorul de chimie farmaceutică al Facultății de farmacie din București.

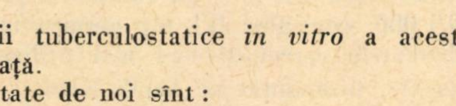
Studiul activității tuberculostatice *in vitro* a acestor substanțe face obiectul lucrării de față.

Substanțele cercetate de noi sînt:

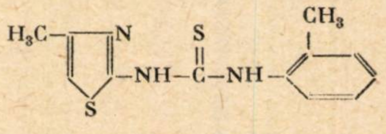
I. 4-metiltiazolinfeniltiouree



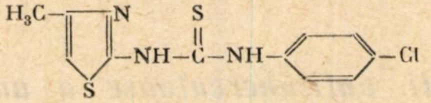
II. 4-metiltiazolinpropentiouree



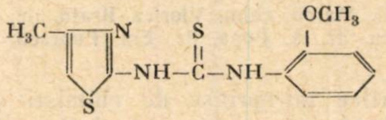
III. 4-metiltiazolinbenziltiouree



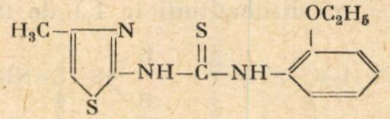
IV. 4-metiltiazolinclorfeniltiouree



V. 4-metiltiazolin-o-metoxifeniltiouree



VI. 4-metiltiazolin-o-etoxifeniltiouree



Metodă. Întrucît substanțele cercetate sînt insolubile în apă, dar solubile în propilenglicol, am lucrat cu soluții în acest diol, apropiat structural de glicerină. Solventul însuși nu împiedică dezvoltarea bacilului Koch (1).

Am preparat soluții conținînd 1 000, 100 și 10 μg pe mililitru. Substanțele au fost repartizate în tuburi, în așa fel încît concentrația finală pe 1 ml mediu a fost respectiv de 40, 4 și 0,4 mg. Pentru a aprecia cît mai exact activitatea *in vitro* a substanțelor cercetate s-a lucrat pe mai multe medii. Pentru fiecare substanță s-au folosit cîte 2 medii solide (Lövenstein-Jensen și Karlson) și 3 medii lichide (Joumans, Sauton, Soloviev), după tehnicile descrise într-o lucrare anterioară (4). Mediile au fost însămînțate cu *Micobacterium tuberculosis var. hominis* H 37 Rv, din cultură întreținută pe cartof. Cultura a fost obținută de la Institutul de ftiziologie din București.

Pentru omogenitatea cercetărilor s-au folosit suspensii de bacili în soluție cloruro-sodică 9/1 000, conținînd 0,1 mg germeni/ml suspensie. În afara tulburărilor cu substanțele cercetate s-au mai utilizat următorii martori :

— mediul respectiv, însămînțat cu bacili Koch ;

— mediul respectiv, la care s-a adăugat propilenglicol.

Mediul respectiv, însămînțat cu bacili Koch, cu un adaos de hidrazidă a acidului izonicotinic în concentrații de 40, 4 și 0,4 mg/ml. Pentru fiecare diluție și pentru fiecare substanță, inclusiv cei 3 martori, s-au utilizat cîte 2 tuburi (pentru control).

Citirea s-a făcut în raport cu martorii, la 14 și 24 de zile de la însămînțare. Rezultatele au fost notate astfel :

— nici o creștere ;

± o singură colonie pe mediul solid, o granulă pe mediul lichid ;

± 3—6 colonii pe mediul solid, respectiv granule pe mediul lichid ;

+ colonii (granule) mai numeroase;
++ creștere abundentă;
+++ suprafața toată acoperită de bacili pe mediul solid, văl în mediul lichid.

Pentru mediul Soloviev, citirea s-a făcut pe lamă urmărind numărul de colonii existente pe frotiul făcut din pelicula superficială a depozitului (frotiul fiind colorat cu Ziehl-Nielsen). Pentru apreciere s-au folosit aceleași notații ca mai sus.

Rezultate și discuții

Deși substanțele cercetate au activitate tuberculostatică, nici una nu atinge în intensitate activitatea hidrazidei acidului izonicotinic. Activitatea tuberculostatică cea mai intensă o au compușii II, I, VI, iar cea mai slabă compușii III, IV, V.

Ca și pentru alte serii de substanțe, seria cercetată de noi are o activitate antituberculoasă variabilă în funcție de structură. Toate cele 6 substanțe au un nucleu de bază 4-metiltiazolintiouree, de care sînt legați diferiți radicali. Substanța cea mai activă *in vitro*, a II-a, are propen. Derivații următori, I și al VI-lea au respectiv fenil și o-etoxifenil. Înlocuirea grupării o-etoxi din compusul al VI-lea cu o-metoxi, în compusul al V-lea, duce la scăderea accentuată a activității tuberculostatice. Același rezultat se obține prin înlocuirea grupării o-etoxi cu metil, în compusul al III-lea. Socotim că este demnă de subliniat această legătură dintre structura chimică și activitatea farmacodinamică, evidențiată prin modificări mari în activitate, datorite unor modificări minime în structură. Un ultim exemplu, la substanțele cercetate de noi, îl oferă substanța a IV-a, care are o activitate tuberculostatică slabă în comparație cu compusul I, deși nu se deosebește de aceasta decît printr-un atom de clor în poziția para, la nucleul benzenic.

Analiza structurii chimice a derivaților de difeniltiouree disubstituiți (1, 3) arată că substituenții atașați la nuclee benzenice în pozițiile 4, 4′ sînt cei mai activi. De asemenea, activitatea maximă se obține cînd acești substituenți au 3—4 carboni.

La substanțele studiate de noi, compusul al IV-lea cu clor în para este foarte puțin activ, iar compusul al VI-lea cu etoxi în orto este activ.

Constatările unor autori că unii din derivații de tiouree inactivi *in vitro* sînt activi *in vivo*, în tuberculoza experimentală a șobolanului și invers, substanțe inactive *in vivo* sînt active *in vitro*, impune studiul activității *in vivo* a derivaților prezentați în lucrarea de față.

Concluzii

1. Studiul activității tuberculostatice *in vitro* a unor derivați de 4-metiltiazolintiouree, pe 2 medii solide (Löwenstein, Karlson) și 3 medii lichide (Joumans, Sauton, Soloviev), a arătat că derivații 4-metiltiazolinpropentiouree, 4-metiltiazolinfeniltiouree și 4-metiltiazolin-o-etoxifeniltiouree au activitate importantă, fără a egala în intensitate activitatea hidrazidei acidului izonicotinic.

2. Derivații 4-metiltiazolinbenziltiouree, 4-metiltiazolinclorfeniltiouree și 4-metiltiazolin-o-metoxifeniltiouree au activitatea tuberculostatică slabă *in vitro*.

BIBLIOGRAFIE

1. EISMEN P. C., KONOPKA E. A., MAYER R. L. — *Amer. Rev. Tubercul.*, 1954, 70, 12.
2. FENECH G., MONFORTE P. — *Il. Farmaco ed. sci.*, 1958, 13 (10).
3. ILEV O. şi colab. — *Helv. Chim. Acta.*, 1955, 38, 1 046.
4. MARCU C. şi colab. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1961 nr. 12.
5. PRESCOTT J., WEBB H. — Antibiotics and Chemoterapy, 1958, nr. 1, p. 33—36.
6. SUKINA M. N. şi colab. — *Probl. Tuberk.* 1954, nr. 2, p. 44.
7. SUKINA M. N. şi colab. — *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.*, 1952, vol. 84, nr. 5, p. 981.

Articol intrat în redacţie la 5.VI.1961.

Indicele de clasificare: 615.724.8 Tiouree

РЕЗЮМЕ

Исследовалась туберкулостатическая активность *in vitro* на двух и трех жидких средах ряда новых производных 4-метилтиазолин-тиомочевины, синтезированных впервые в лаборатории фармацевтической химии Бухарестского фармацевтического факультета.

Активность продуктов сопоставлялась с активностью гидразида изоникотиновой кислоты на *microbacterium tuberculosis hominis* штамм Н 37 *Rv*.

Все исследованные подукты обладают более слабым туберкулостатическим эффектом по сравнению с гидразидом изоникотиновой кислоты. Соединения 4-метил-тиазолин, пропен-тиомочевина, 4-метилтиазолин-фенил-тиомочевина и 4-метил-тиазолин-о-этоксифенил-тиомочевина обладают значительным туберкулостатическим действием. Соединения 4-метилтиазолин-тиомочевина, 4-метилтиазолин-о-орфенил-тиомочевина и 4-этилтиазолин-о-метоксифенил-тиомочевина 4-метил-тиазолин-о-этоксифенил-тиомочевина обладают значительным туберкулостатическим действием. Соединения 4-метилтиазолин-тиомочевина, 4-метилтиазолин-о-орфенил-тиомочевина и 4-этилтиазолин-о-метоксифенил-тиомочевина отличаются слабым туберкулостатическим действием *in vitro*.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié sur 2 milieux solides et 3 milieux liquides l'activité tuberculostatique *in vitro* de certains nouveaux dérivés de 4-méthylthiasoline-thiourée, synthétisés pour la première fois dans le laboratoire de chimie pharmaceutique de la Faculté de Pharmacie de Bucarest.

L'activité des produits a été étudiée comparativement avec l'activité de l'hydrazide de l'acide isonicotinique sur le *Mycobactérium tuberculosis var. hominis* souche H_{37} Rv.

Tous les produits étudiés ont une activité tuberculostatique plus faible que l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Les substances 4-méthylthiasoline-propène-thiourée, 4-méthylthiasoline-phényl-thiourée et 4-méthylthiasoline-O-éthoxyphénylthiourée ont une activité tuberculostatique important. Les substances 4-méthylthiasoline-thiourée, 4-méthylthiasoline-O-orphényl-thiourée et 4-éthylthiasoline-O-méthoxyphényl-thiourée ont une faible activité tuberculostatique *in vitro*.

SUMMARY

Investigations were carried out in two solid and three fluid media on the tuberculostatic activity *in vitro* of some 4-methylthiazolin-thiourea derivatives synthetized for the first time in the Laboratory of Pharmaceutical Chemistry of the Pharmaceutical Faculty, Bucharest.

The activity of the above products was studied in comparison with that of isonicotinic acid hydrazide on *Mycobacterium tuberculosis var. hominis* strain H 37 Rv.

The tuberculostatic activity of all the products studied was lower than that of isonicotinic acid hydrazide. 4-methylthiazolin-propene-thiourea, 4-methylthiazolin-phenyl-thiourea and 4-methylthiazolin-o-ethoxyphenyl-thiourea have a marked tuberculostatic activity. 4-methylthiazolin-thiourea, 4-methylthiazolin-o-orphenyl-thiourea and 4-ethyltiazolin-o-methoxyphenyl-thiourea have a low tuberculostatic activity *in vitro*.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde *in vitro*, auf zwei festen und drei flüssigen Nährböden, die tuberkulostatische Wirkung einiger neuer Derivate des 4-Methylthioazolin-Thioharnstoffs untersucht, die erstmalig durch Synthese im Laboratorium für pharmazeutische Chemie der pharmazeutischen Fakultät in Bukarest hergestellt wurden.

Die Wirkung dieser Präparate wurde vergleichend mit der Wirkung von INH an *Mycobacterium tuberculosis var. hominis* Stamm H 37 Rv erforscht.

Alle untersuchten Präparate haben schwächere tuberkulostatische Wirkung als INH. Die Präparate 4-methylthiazolin-Propen-Thioharnstoff, 4-Methylthiazolin-Phenyl-Thioharnstoff und 4-Methylthiazolin-o-Etoxyphenyl-Thioharnstoff haben ansehnliche tuberkulostatische Wirkung. Die Präparate 4-Methylthiazolin-Thioharnstoff, 4-Methylthioazolin-o-Orphenyl-Thioharnstoff und 4-Methylthiazolin-o-Methoxyphenyl-Thioharnstoff, 4-Methylthioazolin-o-Orphenyl-Thioharnstoff und 4-Methylthioazolin-O-Methoxyphenyl-Thioharnstoff haben *in vitro* schwache tuberkulostatische Wirkung.

REFERATE

IODURA DE METILPIRIDINĂ-2- ALDOXIMA. STABILITATEA SOLUȚIILOR APOASE, J. Konecny, Ceskosl. Farmacie, 1961, vol. X, nr. 7, p. 338—343

Este știut că esterii organofosforici, pesticide de larg consum, inhibă activitatea colinesterazei (enzimă de dedublare a acetilcolinei) din organism și moartea se produce, prin urmare, datorită excesului de acetilcolină. Esterii organofosforici reacționează cu enzima, legîndu-se strîns prin legături covalente. Prin aplicarea concepției de antimetabolit, s-a utilizat ca antagonist iodura de metipiridină-2-aldoxima, cu o analogie structurală enzimei și care, prin deplasarea toxicului, regenerează enzima *in vivo* (N. R.).

Lucrarea cuprinde un studiu asupra stabilității soluțiilor apoase de iodură de metilpiridină-2-aldoximă (PAM) în funcție de pH, folosind în acest scop cromatografia, spectrofotometria și metoda iodometerică. Domeniul optim al pH este de 4,0—4,4. Peste sau sub aceste valori, are loc o descompunere mai rapidă și intensivă a PAM.

De asemenea, a studiat influența temperaturii, a oxigenului atmosferic și a luminii. S-a constatat că temperatura ridicată produce o descompunere a soluțiilor de PAM, care este direct proporțională cu creșterea temperaturii. Aerul atmosferic are, de asemenea, o acțiune nefavorabilă asupra stabilității acestor soluții, atît la încălzirea lor cît și la conservarea lor la temperatura camerei. Stabilitatea soluțiilor de PAM este crescută, prin păstrarea lor în prezența unui gaz inert.

Lumina pricinuiește descompunerea soluțiilor de PAM, chiar în absența aerului atmosferic. Pentru acest motiv, este necesar să se protejeze soluțiile de PAM de influența luminii în cursul preparării lor ca și la conservarea lor.

I. Popa

IDENTIFICAREA PIRAMIDONULUI ȘI A ANTIPIRINEI ÎN AMESTEC, Wiktor Wawrzyczek, Analyst, 1961, vol. 86, nr. 1 025, august, p. 542—543

Autorul descrie două probe pentru detectarea piramidonului și a antipirinei, cînd sînt în amestec, folosind ca reactivi sulfatul ceric, clorura platinică și nitratul mercuros.

Proba 1. — La 1 ml din soluția conținînd piramidon și antipirină se adaugă 1—2 picături de sulfat ceric 2%. În prezența piramidonului se produce o colorație violetă. Se pot identifica 0,012 mg în 1 ml soluție. Antipirina nu reacționează cu sulfatul ceric, însă un exces din acesta produce cu antipirina, la cald, o colorație roșie-portocalie. La aceeași soluție se adaugă 5—6 picături de soluție saturată de nitrat mercuros; dacă antipirina este prezentă, se produce imediat sau într-un timp scurt, un sediment cenușiu sau negru, spongios. Precipitatul separat, la încălzire cu acid nitric concentrat, dă

o colorație roșie. Se pot identifica 0,03 mg de antipirină în 1 ml de soluție.

Proba a 2-a. — La 1 ml de soluție se adaugă 1 picătură clorură platinică 10%. În prezența piramidonului apare o colorație violet-albastră. Se pot identifica 0,02 ml. Antipirina nu reacționează. La adăugarea de 5—6 picături de soluție saturată de nitrat mercuros, în prezența antipirinei, apare un sediment cenușiu sau negru, la o concentrație de 0,012 mg/ml.

I. Popa

CONTRIBUȚIE LA DETERMINAREA SULFACETAMIDEI SODICE CU AJUTORUL ACETATULUI DE MERCUR, **Z. B.agojevic** și **P. Bradic**, Arh. Farm., 1960, 4, 193—196

Autorii au studiat, în lucrarea lor, condițiile de dozare a sării sodice a sulfacetamidei, utilizînd precipitarea acesteia cu ajutorul acetatului de mercur.

Precipitarea este cantativă și s-a putut doza, atît cantitatea de mercur din precipitat, ca și a excesului de mercur în filtrat.

Pentru dozarea mercurului, autorii au folosit metoda complexometrică, în care scop s-a utilizat o soluție 0,05 M de complexon III și negru de eriocrom T ca indicator.

Rezultatele care s-au obținut la dozare, atît pentru excesul de mercur din filtrat, cît și pentru cel din precipitat sînt dintre cele mai bune și eroarea este sub ± 1%.

Cum însă în ambele cazuri rezultatele dozării sînt identice, este foarte comod să se determine excesul de mercur din filtrat, deoarece virajul indicatorului, de la albastru la roșu, este mai net.

I. Popa

NOTA ASUPRA DOZARII NICETAMIDEI, **Br. Baehler, J. Rabinowitz**, Pharm. Acta. Helv, 1960, nr. 1—2, p. 22

Prin distilarea directă a nicetamidei cu potasă caustică 25%, absorbția dietilaminei liberate în acid boric și titrare cu acid boric decinormal, se pot doza, printr-o operație care nu depășește 1 oră, probe care conțin 50—250 mg de nicetamidă cu o precizie relativă de 1—2%.

Manon Stoenescu

*Studiul unor excipienţi pe bază de gelatină pentru diferite forme galenice cu acţiune prelungită**

Prof. V. Ciocănelea, farm. I. Ban, farm. V. Filipaş, dr. I. Vinţi, dr. S. Precup

Lucrare efectuată în cadrul Catedrei de galenică şi Clinicii a II-a de ginecologie

Cercetarea efectuată a avut ca scop stabilirea şi întrebuinţarea unor excipienţi pe bază de gelatină glicerinată cu proprietăţi corespunzătoare utilizării urogenitale umane şi veterinare, cu care s-au preparat următoarele forme farmaceutice: bujiuri elastice cu nitrofuran pentru uz veterinar; bureţi resorbabili pentru tratamentul ginecologic şi ovule cu nitrofuran.

În ceea ce priveşte compoziţia masei, prepararea şi proprietăţile ei, rezultatele obţinute la bujiuri şi bureţi, menţionăm că ele au fost comunicate şi apoi publicate în revista „Farmacia" nr. 4/1961.

În cele ce urmează, ne propunem să facem cunoscute încercările noastre în legătură cu prepararea ovulelor cu nitrofuran, avînd ca bază masa propusă de noi, în lucrările anterioare.

În una din lucrările menţionate mai sus, am arătat că bureţi resorbabili preparaţi de noi au dat foarte bune rezultate clinice, fiind consideraţi că ei „reprezintă în terapia ginecologică un progres real faţă de mijloace de tratament".

Întrucît însă, prepararea acestor bureţi necesită o aparatură adecvată, care nu poate fi realizată decît în laboratoarele industriei, am considerat că este necesar pentru practica de receptură să utilizăm forma clasică de ovule pentru masa propusă de noi, preparată prin turnare la cald în tipare corespunzătoare.

În acelaşi timp am urmărit ca, prin variaţiile componentelor masei, să ajungem la un produs cu un timp de desfacere întîrziat pentru a menţine în vagin timp cît mai îndelungat o concentraţie optimă a medicamentului.

Compoziţia masei întrebuinţate pentru prepararea ovulelor cu nitrofuran a avut ca bază masa întrebuinţată pentru bujiuri şi bureţi şi ea este indicată în tabelul I (varianta 5, 6). Pentru a avea date comparative, am întrebuinţat ca excipient untul de cacao şi masa gelatinoasă glicerinată după F. R. VII.

Timpul de dezagregare a fost urmărit după următorul protocol stabilit pentru bujiurile cu nitrofuran produse în prezent de fabrica „Terapia" în număr mare, înlocuind produsul de import Entozon.

Un ovul cu nitrofuran se introduce în 100 ml apă distilată conţinînd 1,5% bicarbonat de sodiu încălzită la 37—38° temperatură care se menţine

* Lucrare comunicată la a IV-a Sesiune ştiinţifică a I.M.F. Cluj din 4—5.XII.1961.

în tot timpul încercării. Conținutul flaconului la fiecare 5 minute se mestecă ușor cu ajutorul unei baghete.

Am folosit o soluție de bicarbonat de sodiu 1,5% cu un pH de circa 8,6 întrucît pH secreției vaginale în condiții patologice este ușor alcalin.

Tabelul I

Nr. crt.	Natura ingredientelor %	Bujiuri		Bureți	OVULE					
		I	II		I	II	III	IV	V	VI
1	Gelatină	35,70	35,70	32,50	—	12,50	32,50	32,50	32,00	32,00
2	Glicerină	38,97	38,97	35,50	—	62,50	35,50	35,50	35,00	35,00
3	Apă	8,40	8,40	8,00	—	25,00	8,00	8,00	7,00	7,00
4	Unt de cacao	—	—	—	100	—	—	—	—	—
5	Ceară	3,27	3,27	3,00	—	—	3,00	3,00	6,00	6,00
6	Lanolină	8,20	8,20	7,00	—	—	7,00	7,00	6,00	6,00
7	Caolin	2,73	—	—	—	—	—	—	—	—
8	Pămînt de infuzorii	2,73	—	—	—	—	—	—	—	—
9	Diatomit	—	—	—	—	—	—	7,00	—	7,00
10	Bentonită	—	5,46	7,00	—	—	7,00	—	7,00	—
11	Alcool polivinilic	—	—	7,00	—	—	7,00	7,00	7,00	7,00
	Timpul de dezagregare	2 ore	2 ore	12 ore	20 min.	33 min.	12 ore	12 ore	24 de ore	24 de ore

Din datele prezentate în tabelul de mai sus se constată următoarele:

— Prin adaos de 7% alcool polivinilic la masa pentru bureți, timpul de dezagregare crește de la 2 ore în cazul bujiurilor la 12 ore la bureți. Pentru a prelungi și mai mult timpul de dezagregare (în varianta 5,6) am dublat cantitatea de ceară. Aceste ovule se dezagregă în circa 24 de ore. În același timp se constată că ovulele la care bentonita s-a înlocuit cu diatomit dobrogean prezintă un timp de dezagregare ușor micșorat, aceasta datorită porozității materialului care favorizează desfacerea.

Ovulele preparate din unt de cacao și masă gelatinoasă glicerinată, conform F. R. VII, se desfac într-un timp foarte scurt de 20 pînă la 33 de minute.

Rezultate clinice. Ovulele cu 0,1 g nitrofuran aplicate în fundul de sac vaginal superior — de obicei seara — se lizează treptat dispersînd masa cu substanța activă pe toată suprafața vaginului. După 24—48 de ore se mai constată o peliculă din material care abduce încă suprafața mucoasei vaginale. Nu se observă nici o iritație, dimpotrivă fenomenele inflamatoare ale mucoasei vaginale dispar după 1—2 aplicații, revenind la o mucoasă cu aspect normal.

În ceea ce privește eficacitatea, se afirmă de către clinică că după o aplicare de 3 ovule, luîndu-se secreție din vagin și canalul cervical, nu se mai constată prezența parazitului în 90% din cazurile tratate, deși frotiurile făcute înainte de aplicare arătau existența acestuia.

Aplicare de ovule cu nitrofuran s-a continuat între două cicluri menstruale pentru siguranță și pentru evitarea reinfectării din tubul digestiv și traiectul urinar.

Folosind această masă, care are proprietatea de a rămîne și menține substanța paraziticidă în concentrație suficientă prin cedare întîrziată și

treptată, se reușește fără îndoială să se obțină un efect antiparazitar superior celorlalte mijloace de terapie locală cunoscute.

Observațiile clinice au arătat în plus că compoziția bureților și ovulelor favorizează refacerea chimismului normal vaginal, fenomen important, deoarece constantele biologice normale ale vaginului nu permit reinfecții noi.

BIBLIOGRAFIE

1. POPESCU C., VARCOVICI H. — *Farmacia (București)*, 1955, nr. 4, p. 25.
2. * * * — Farmacopeea romînă, ediția a VII-a, 1956.
3. CIOCĂNELEA V., PILEA V. — Conferința națională de farmacie, p. 336, Editura medicală, București, 1958.
4. CIOCĂNELEA V., BAN I. — *Farmacia (București)*, 1960, nr. 4, p. 325.

Articol intrat în redacție la 21.XII.1961

Indicele de clasificare: 615.415.7

REFERATE

COMPRIMAREA SUBSTANȚELOR CRISTALIZATE, **J. Jaffe, N. Foss**, J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed. 1959, nr. 48, p. 26

S-a putut constata că posibilitatea de a fabrica comprimate prin compresarea directă a substanțelor cristalizate, anume fără intervenția unui liant, depindea de numeroși factori, ca: sistemul cristalin, apa de cristalizare, punctul de fierbere, radicalii chimici etc. S-a putut preciza care erau factorii favorabili sau nefavorabili la fabricarea comprimatelor de substanțe cristalizate.

Manon Stoenescu

CONTRIBUȚII LA DETERMINAREA POLAROGRAFICĂ A PAPAVERINEI, **L. Faith.** Farmácia (C.S.R.), 1960, nr. 29, p. 79—81

Se cîntărește exact cam 0,1 g clorhidrat de papaverină și se solvă în 100 ml apă; din soluție se ia apoi în lucru 0,25, 0,50, 0,75 și 1,00 ml, ceea ce corespunde la 0,25, 0,50, 0,75 și 1 mg substanță. Probele pipetate sînt concentrate la sic pe baia de apă și după răcire se adaugă în toate baloanele 1 ml NO_3H 65%, după care se mențin toate acoperite cu sticlă de ceas cam 30 de minute, la 60—70°. După răcire se amestecă cu 10 ml KOH 20% și 0,1 ml sol. gelatină 0,5%.

Soluțiile se lasă în repaus 15 minute și după introducerea unui curent de azot se polarografiază la sensibilitatea catodică potrivită la —0,4 V.

Pe baza metodei precedente stabilite pentru substanța standard, se determină clorhidratul de papaverină din tabletele cu un conținut de 0,025—0,04 după cum urmează:

Proba corespunzătoare cantității unei tablete pulverizate se pune într-un balon cotat, se solvă în apă și după solvarea substanței eficace se aduce la semn.

După sedimentarea substanței ajutătoare se pipetează 0,5—1 ml și se evaporă pe baia de apă. Mai departe, se procedează ca la metoda standard.

Manon Stoenescu

EXTRACTE USCATE DIN RĂDĂCINILE DE CIUBOȚICA CUCULUI ȘI ALTE MATERIALE CONȚININD SAPONINE, **J. Porebski, H. Tomczyk,** Diss. Pharm., 1960, t. XII, nr. 4, p. 281—290

Autorii au folosit diferite metode pentru prepararea extractelor uscate de la rădăcinile și rizomii de *Primula officinalis* (L) Hill, *Primula elatior* (L) Grufb., *Saponaria officinalis* L. și *Polemonium coeruleum* L.

Pe baza determinării activității hemolitice, proprietățile higroscopice și solubilitatea extractelor obținute, autorii sugerează că extractele de saponină trebuie să fie preparate prin percolarea drogei brute cu un amestec de părți egale de alcool 95° și apă; 600 părți de percolat vor fi apoi combinate cu filtratul stors din droga brută și evaporate sub 50° la presiune redusă, pînă la sicitate.

S-a sugerat, de asemenea, că activitatea hemolitică a extractelor uscate poate fi determinată după metoda indicată de Borkowski, care dă valori cuprinse între 4 300 și 6 300 pentru extr. *Primulae*, 4 000 și 5 000 pentru extr. *Saponariae* și 14 000 și 15 000 pentru extr. *Polemonii*.

I. Popa

ASUPRA STABILITĂȚII SOLUȚIILOR DE PAS, INFLUENȚA TEMPERATURII DE PĂSTRARE LA FORMAREA M. AMINO-FENOLULUI, **E. Kühling**, Pharm. Acta Helv., 1959, nr. 10, p. 430

Este reprezentată, sub forma unui tabel, influența temperaturii la care sînt conservate soluțiile apoase de PAS-Na pentru infuzii, ca și viteza cu care acestea se descompun. Conținutul în metaaminofenolul format în timp determinat servește drept etalon. Acest conținut în metaaminofenol este de asemenea calculat și reprezentat pentru diferitele soluții de PAS-Na vîndute ca specialități.

Reiese net, din rezultatele obținute, că conservarea adecvată a soluțiilor de PAS pentru infuzii trebuie să aibă loc invariabil la temperatura de refrigerare și numai un timp limitat.

Manon Stoenescu

DETERMINAREA FOTOMETRICĂ A MEPROBAMATULUI, **G. Lagrange, J. J. Thomas**, J. Pharm. Belg., 1958, nr. 40, p. 402—408

Se indică o metodă fotometrică de determinare a meprobamatului. Reacția de colorație prin care nu se provoacă o substituire a azotului cu grupul metil revine lui Rosenthaler. El observă că prin adăugarea cîtorva picături sol. 1/2 furfurol-acid acetic și 10 ml acid clorhidric concentrat, la cîteva mg etiluretan într-un ml acetonă, ia naștere o colorație violetă, care după cîtva timp trece în albastru, apoi în albastru-negru.

Autorul arată condițiile în care reacția corespunde legii Lambert-Beerschen pentru o concentrație de 1—10 mg metrobamat în 5 ml reactiv. Sînt date drept exemplu analizele pentru determinarea meprobamatului în medicamente alături de alte substanțe.

Metoda se potrivește și pentru determinarea meprobamatului în materiale biologice.

Manon Stoenescu

Contribuții la studiul conținutului în cupru al pîinii obținute din făina de diferite extracții

Farm. V. Lupea, farm. V. Bodeanu

Problema și importanța microelementelor în alimentație joacă un rol mereu din ce în ce mai mare. Excesul, lipsa sau modificările conținutului microelementelor din sol, apă și produse alimentare duc la apariția de tulburări și chiar boli.

Se știe azi că iodul, prin carența lui, provoacă apariția gușii, dar s-a putut dovedi că, în afară de iod, lipsesc în regiunile gușogene din apă, sol și alimente o serie întreagă de elemente ca : mangan, cupru, fluor, brom și altele. Autorii ca N. H. Abuladze, A. G. Galsvili, D. P. Lomadze și E. S. Turețkaia [citați de M. S. Homutova (2)] și alții au dovedit în lucrările lor aceasta. În aceeași ordine de idei, V. I. Vernaski și A. P. Vinogradov [citați de A. I. Vencikov (7)] arată că, în corpul animal și în cel vegetal, se află toate microelementele ce există în sol și că izvorul acestor elemente îl reprezintă în special apa și alimentele.

A. I. Vencikov (7), ocupîndu-se de problemele microelementelor în alimentație, consideră, în grupul acestora, pe toate acelea a căror concentrație este sub $10^{-3}\%$, și anume el enumeră aici : cuprul, zincul, manganul, cobaltul și iodul. El a căutat să studieze pe o serie de animale de experiență (broască, vierme de mătase, pui, iepure și chiar pe leucocite izolate) efectul mai multor microelemente în soluție, printre care și cuprul. Administrînd soluția de sulfat de cupru în concentrații de la 0,115 la 5 mg% ajunge la concluzia că cuprul se comportă ca un biocatalizator cu acțiune similară fermenților. El arată că soluțiile de sulfat de cupru au o acțiune optimă la o anumită concentrație și că, sub sau deasupra acestei concentrații, ele nu mai acționează. S-a dovedit aceasta prin aceea că capacitatea de a fagocita a leucocitelor crește sau scade în funcție de concentrația soluției. Bazat pe aceste observații, el emite ipoteza că putem vorbi de o „zonă a inactivității microelementului".

Tot el arată că cuprul mărește intensitatea metabolismului la animalele de experiență, fapt ce se poate verifica prin măsurarea schimbului gazos sau a schimbului caloric. Aceasta o explică prin proprietatea organismului animal de a regla pătrunderea microelementelor în interior peste o anumită limită sau sub aceasta.

E. Rothlin, E. Undritz și K. Sender (4) au arătat, în cercetările făcute asupra unor elemente minerale, că cuprul are o acțiune biocatalizatoare și că, fără prezența lui, sinteza hemoglobinei nu este posibilă.

Mulţi cercetători şi-au pus probleme în care priveşte concentraţia cuprului în diferitele produse alimentare. Astfel Iu. F. Rotniţkaia (5) găseşte în produsele alimentare de origine vegetală şi animală între 0,42 şi 12 mg cupru/kilocorp. Autoarea găseşte că cel mai mare conţinut cuprins între 5,7 şi 5,8 mg se află în ficat şi apoi în roşii 12 mg‰.

Studiind raţia diferitelor categorii de colectivităţi, a găsit la copii 2,9 mg, în 24 de ore, la unele cantine 7,5—9,88 mg, iar la spitale 6,616 mg cupru. În acelaşi timp, în alimentaţia individuală se află pentru 24 de ore valori între 0,705 şi 10,89 mg cupru, deci reiese că este vorba de foarte mari fluctuaţii cantitative.

L. N. Lapin şi L. G. Priev (3), studiind conţinutul în cupru al unor alimente află: în grîu 750 γ%, în pîinea neagră prin extracţie 95%, 356 γ, în pîinea semialbă (extracţie 85%) 270 γ, iar în pîinea albă (extracţie 30%) 157 γ. În acelaşi timp în tărîţă se află cu mult mai mult cupru, şi anume 1 440 γ%. Apreciind necesarul în cupru pentru un om în 24 de ore, la 35 γ/kilocorp greutate, el arată că numai din pîine nu se poate asigura nevoile în acest microelement atît de important.

V. S. Smirnov şi F. V. Terevitinov (6) dau pentru cupru următoarele cifre: făină de grîu 1,7—7,8 mg/kg, pîine albă 2,9—3,4 mg/kg şi pîine integrală 5—7,8 mg/kg.

Partea experimentală

Bazaţi pe considerentele de mai sus, şi întrucît noi am abordat pînă acum studiul diferitelor componente ale pîinii fabricate în ţară, ne-am pus problema de a aprecia şi pentru acest aliment atît de important conţinutul în cupru.

În studiul nostru ne-am folosit de cele trei feluri de pîine ce se pun în mod obişnuit în consum, şi anume: pîinea albă, semialbă şi neagră. Pentru dozarea cantităţii de cupru am folosit metoda descrisă de A. Beythien (1) cu ditizonă. Această metodă foloseşte o soluţie de 6 mg% de ditizonă în tetraclorură de carbon şi permite să apreciem pe cale fotometrică un conţinut destul de mic de cupru. Determinarea se face în cenuşa pe care o obţinem prin calcinare şi dizolvare în acid azotic diluat.

Tabelul I

Nr. crt.	Conţinutul exprimat în γ a cuprului în 100 g produs uscat		
	Pîine albă extracţie 30%	Pîine semialbă extracţie 75%	Pîine integrală extracţie 90%
1	390	490	600
2	340	450	640
3	330	400	550
4	300	360	530
5	280	350	500
6	230	370	480
7	180	340	400
8	150	460	570
9	235	345	540
10	220	320	630
Media determinărilor pentru total	271,7	396,1	542,3

Am lucrat pe cîte 30 de probe de pîine neagră şi albă şi pe 10 probe de pîine semialbă. Probele de pîine semialbă au fost mai puţine ca număr, deoarece ea se fabrică intermitent.

Dăm în tabelul I cîteva din datele obţinute la pîine sub formă de substanţă uscată, precum şi mediile pe totalitatea determinărilor făcute. Cifrele sînt atît din cele maxime, cît şi cele minime obţinute în determinări. Putem spune că noi am obţinut la

pîinea neagră uscată valori cuprinse între 400 și 640 γ la 100 g, la pîinea semialbă 340—490 γ, iar la pîinea albă uscată 150—390 γ la 100 g.

În același timp am calculat, ținînd seama de umiditate, ce este cuprinsă între 41 și 47,3% la toate cele trei feluri de pîine, conținutul în cupru al alimentului proaspăt. Am aflat astfel, la pîinea integrală de la 213 la 338 γ, la pîinea semialbă de la 184 la 279 γ, iar la pîinea albă de la 94 la 224 γ % de grame produs.

Față de aceste rezultate ale noastre, alți autori găsesc pentru pîinea neagră, după cum arată și în tabelul II de mai jos, 356 γ% (Lapin și Priev), respectiv 500 la 780 (Smirnov și Terevitinov) pentru pîinea neagră și 157, respectiv 290—340 pentru pîinea albă.

Tabelul II

Nr. crt.	Felul pîinii	Autori			
		Lapin și Priev	Smirnov și Terevitinov	Datele noastre	
		conținutul în γ la 100 grame			
				uscat	umed
1	Pîinea integrală extracție 86—95 %	356	500—780	542,5	290,5
2	Pîine semialbă extracție 70—85 %	270	290—340	396,1	226,6
3	Pîine albă extracție 30 %	157	—	271	169,7

Deci avem deosebiri față de rezultatele lui Smirnov și Terevitinov și ne apropiem de cele ale lui Lapin și Priev. Noi ne explicăm aceste deosebiri prin aceea că avem alte extracții de făină decît autorii respectivi și apoi se știe că componentele atît ale grîului, cît și ale făinii sînt în strînsă legătură cu solul pe care s-au produs cerealele respective, cu condițiile de climă și agricole în care a avut loc obținerea recoltei.

Acest lucru de altfel l-am mai arătat și în unele lucrări anterioare ale noastre în care ne-am ocupat de anumiți componenți ai grîului și făinii.

Dacă ținem seamă de recomandările lui Lapin și Priev, pentru un adult de 70 kg avem nevoie de 2 400 γ de cupru în 24 de ore și că un om consumă aproximativ 500 g de pîine pe zi. Se vede că aportul exprimat la 500 g de pîine de 350 γ cupru din pîinea albă proaspătă sau 1 135, respectiv 1 450 γ cupru din pîinea semialbă sau neagră nu acoperă nevoile organismului în acest microelement decît într-o proporție de 34—55% și deci trebuie să asigurăm nevoile în cupru din alte surse alimentare.

Concluzii

Din cele de mai sus rezultă următoarele:

1. Pîinea de grîu are un conținut în cupru ce este în strînsă legătură cu extracția de făină din care a fost ea preparată, pîinea neagră fiind mai bogată decît pîinea albă în acest microelement.

2. Conținutul în cupru aflat de noi este cuprins între 169,7 γ la pîinea proaspătă și 290,3 γ la pîinea proaspătă integrală.

3. Cifrele pe care le-am aflat sînt mai mici decît cele ale lui Smirnov și Terevitinov și ceva mai scăzute decît cele ale lui Lapin și Priev.

4. Pîinea reprezintă pentru om o sursă, însă nu completă a acestui microelement.

5. Din cifrele aflate de noi în determinările făcute, rezultă că pîinea semialbă are un conținut aproape tot atît de mare, ca și pîinea neagră, în cupru, dar dat fiind că se asimilează mult mai bine, noi considerăm (cum de altfel am mai arătat și în alte lucrări anterioare) că pîinea semialbă este cea mai potrivită pentru hrana omului.

BIBLIOGRAFIE

1. BEYTHIEN A., DIEMAIR W. — Laboratorimusbuch für den Lebensmittel-chemiker, Ed. Theodor Steinkopff-Drezda, 1957, p. 455.
2. HOMUTOVA M. A. — *Vop. Pit.*, 1957, nr. 3, p. 47.
3. LAPIN L. N., PRIEV I. G. — *Vop. Pit.*, 1957, nr. 1, p. 62.
4. ROTHLIN E., UNDRITZ E., SENDER K. — Roli Jeleza, medi i cobalita na organism. Jurnalul de referate chimice și chimie biologică, 1958, nr. 10, paragraf 10 190.
5. ROTNIȚKAIA IU. F. — Soderjanie medi v nekotorîh piseevîh produktah. Jurnalul de referate chimice și chimie biologică, 1958, nr. 12, paragraf 15 868.
6. SMIRNOV V. S., TEREVITINOV F. V. — Merceologia produselor alimentare, vol. I, Editura tehnică, București, 1953, p. 25.
7. VENCIKOV A. I. — *Vop. Pit.*, 1958, nr. 3, p. 3.

Indicele de clasificare: 546.56 : 664.6.

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе авторы освещают результаты проведенных ими исследований по определению содержания меди в хлебе.

Определение проводится на трех сортах хлеба: белом, ситном и черном Работа проведена на 30 образцах, соответственно по 10 из каждого сорта хлеба.

Полученные результаты указывают на наличие меди в пределах 169,7 и 290,3 гамма на 100 v г свежего хлеба.

Сам хлеб как таковой не может обеспечить необходимое количество меди с пищевой точки зрения для взрослого человека в течении суток.

Учитывая, что ситный хлеб ассимилируется лучше и содержит более высокий процент меди, авторы считают этот сорт хлеба наиболее подходящим для питания людей.

RÉSUMÉ

Les auteurs exposent dans leur travail les recherches qu'ils ont entreprises sur le contenu en cuivre du pain.

Les déterminations ont été effectuées sur les trois types de pain: blanc, demi-blanc et lis. On a soumis à l'étude 30 échantillons, durant 10 jours pour chaque type de pain.

Les résultats obtenus montrent un contenu en cuivre de 169,7—290,3 gamma pour 100 gr. de pain frais.

Les auteurs concluent que: le pain seul ne peut pas assurer le nécessaire en cuivre du point de vue alimentaire pour un adulte pendant 24 heures.

Le pain demi-blanc, étant donné qu'il est mieux assimilé et qu'il a un contenu plus important en cuivre, est le plus indiqué pour l'alimentation de l'homme.

SUMMARY

The present paper deals with investigations on the copper content of bread.

The bread used for the determination was of three kinds: white, mixed and brown; there were 30 samples in all, 10 for each kind.

The results obtained showed a copper content ranging between 169,7 γ and 290,3 γ per 100 gm, for fresh bread.

The following conclusions were reached:

From the viewpoint of alimentation bread alone cannot ensure the copper requirements of an adult in 24 hours.

Mixed bread, apt to be better assimilated and having a higher content in copper, is most suitable as human food.

Aspecte noi în formulările magistrale oftalmologice. Asocieri de antibiotice cu diverşi produşi chimici *

Farm. Elena Rednic

Se ştie că, o dată cu administrarea medicamentului la nivelul mucoasei oculare, se realizează o concentraţie mică în substanţă activă, datorită slabei irigaţii a acesteia, motiv pentru care sînt indispensabile aplicaţiile locale pe mucoasă.

Numărul colirelor magistrale a crescut foarte mult de la descoperirea sulfamidelor şi antibioticelor.

Tot mai frecvent farmacistul este solicitat să prelucreze diferite antibiotice în forme farmaceutice, unde, pentru a se mări sfera de acţiune, sînt asociate şi cu alte substanţe active, care pot influenţa asupra stabilităţii antibioticelor în aceste preparate.

Voi prezenta mai jos formula unui colir care a format obiectul cercetărilor noastre.

Rp.	Penicilină	100 000 u.
	Sulfatiazol 20%	5 ml
	Soluţie adrenalină 1‰	XV picături
	Dionină	0,30 g
	Apă distilată	10 ml

Dintre factorii principali de care se ţine seama la prepararea unui colir, izotonie, izohidrie, sterilitate, stabilitate, conservare, factorul pH este cel care apare necesar în cazul nostru.

După datele din literatură, penicilina în soluţie apoasă se inactivează rapid, avînd cea mai bună stabilitate la pH cuprins între 5 şi 8 — dr. Eugenia Soru, 6 şi 8 — dr. Neuman Maur, 6 şi 7 — Elena Ciorănescu, Goodman şi Gilman, 6 şi 6,5 — Remington şi Buletinul nr. 9 (septembrie) 1958 al Ministerului Sănătăţii şi Prevederilor Sociale, 6,2 şi 6,4 — Catedra de tehnică farmaceutică din Bucureşti.

Sulfatiazolul din fiolele livrate de industrie se găseşte ca sare sodică în soluţie 20% cu un pH cuprins între 9,5 şi 10,5 (Elena Ciorănescu) şi între 9,5 şi 10 (Farmacopeea romînă, ediţia a VII-a).

Soluţia de adrenalină livrată de industrie se găseşte la un pH cuprins între 3 şi 4, reacţia acidă fiind impusă nu numai de o posibilă precipitare, dar şi din cauza unei mai rapide oxidări. Avînd pH ridicat al soluţiei de sulfatiazol, depăşeşte izohidria colirului, influenţînd totodată stabilitatea penicilinei şi ducînd la oxidarea adrenalinei.

---

* Lucrare prezentată la simpozionul de la Sinaia 17—18 VI. 1961.

Așa cum s-a prescris, colirul nu poate fi realizat.

Dependent de componente, a trebuit să recurgem la crearea unui anumit pH, care are importanță în toleranța și stabilitatea colirului. De aceea ne-am orientat la înlocuirea sulfatiazolului cu altă sulfamidă.

După indicațiile din literatură, am preferat sulfacetamida sodică, care asigură concentrația locală cu efectul antibacterian scontat și care nu este iritantă.

Cercetarea de laborator

Am folosit sulfacetamidă a cărei solubilitate este de 1:62 (Ciorănescu), 1 : 140 (Goodman și Gilman), 1 : 200 (Farmacopeea romînă, ediția a VII-a). Sarea sodică a sulfacetamidei este solubilă în apă pînă la 40%.

Metoda de lucru

În formula colirului dat, am înlocuit sulfatiazolul cu 1 g sulfacetamidă, la care am calculat stoechiometric cantitatea de bicarbonat de sodiu necesară pentru obținerea sării sodice corespunzătoare. Astfel, la 1 g sulfacetamidă, am adăugat 0,40 g bicarbonat de sodiu și 10 ml apă. Soluția obținută este limpede și are un pH cuprins între valorile 7 și 8.

În 5 ml apă am disolvat 0,30 g dionină, am adăugat 15 picături adrenalină și am obținut o soluție cu un pH cuprins între 5 și 6. Am unit cele două soluții și am obținut un produs incolor cu un pH cuprins între 6 și 7, în care am dizolvat penicilina.

În timp, produsul nu a prezentat nici o schimbare fizică.

Întrucît literatura recomandă ca prepararea colirelor cu penicilină să se facă în soluție de citrat de sodiu 0,5%, am efectuat colirul și în acest fel.

În 10 ml apă am pus 1 g sulfacetamidă, 0,40 g bicarbonat de sodiu, 0,08 g citrat de sodiu și am obținut o soluție cu pH aproximativ 6,4. Apoi am dizolvat 0,30 g dionină în 5 ml apă, am adăugat 15 picături de adrenalină și le-am amestecat cu soluție de sulfacetamidă.

Am obținut un produs limpede cu pH aproximativ de 6,2, în care am dizolvat penicilina. În timp, soluția nu a prezentat nici o colorație, chiar expusă la lumină.

Considerînd că farmaciile nu posedă oricînd sulfacetamidă, am recurs la prepararea colirului, folosind „colirul cu sulfacetamidă" livrat de industrie care, după norma internă, are următoarea compoziție: sulfacetamidă Na 20 g, uree pură 5 g. NaO 0,90 g, nipagin 0,05 g, alcool etilic 0,25 g, apă distilată *ad* 100 g.

Metoda de lucru

În 10 ml apă am dizolvat dionina, am pus XV picături adrenalină și am adăugat 5 ml din colirul livrat de industrie (echivalent 1 g sulfacetamidă).

Am obținut un produs de culoare gălbuie cu un pH cuprins între 6 și 7, în care am dizolvat penicilina.

Literatura indică despre uree că este solubilizantă, antioxidantă și facilitează resorbția medicamentelor aplicate local.

Ureea pătrunde în globul ocular prin toate regiunile nevascularizate. Orientîndu-ne după formula colirului industrial, am preparat un colir cu

1 g sulfacetamidă, 0,40 g bicarbonat, 0,30 g dionină, XV picături adrenalină şi 15 ml apă, la care am adăugat 0,25 g uree.

Am obţinut acelaşi pH ca al colirului preparat cu citrat de sodiu, adică 6,2.

În toate cazurile am lucrat în condiţiile de asepsie realizabile în oficină (ustensile sterilizate şi apă distilată din fiole).

Determinarea capacităţii bacteriostatice a fost efectuată în laboratorul sanepidului regional de către dr. Stelian Dumitrescu.

S-au făcut determinări ale puterii împiedicătoare faţă de o tulpină de stafilococ alb (17 652) prin metoda difuzimetriei radiare (folosind rondele 6 mm Ø).

Rezultatele obţinute se pot urmări în tabelul I.

Tabelul I

Determinarea capacităţii bacteriostatice

Nr. probei	Conţinutul probei	Diametrul zonei de inhibiţie după:				
		6 ore	3 zile	8 zile	14 zile	20 de zile
1	*Penicilină* 100 000 u. *Apă* 15 ml (proba martor)	21	22	27	26	26
2	*Penicilină* 100 000 u. *Sulfacetamidă* 1 g *Bicarbonat* Na 0,40 g *Apă* 15 ml	26	26	27	28	28
3	*Penicilină* 100 000 u. *Sulfacetamidă* 1 g *Bicarbonat* Na 0,40 g *Dionină* 0,30 g *Soluţie adrenalină* XV gtte *Apă* 15 ml	21	22	26	28	28
4	*Penicilină* 100 000 u. *Sulfacetamidă* 1 g *Bicarbonat* Na 0,40 g *Citrat* Na 0,08 g *Dionină* 0,30 g *Soluţie adrenalină* XV gtte *Apă* 15 ml	23	23	27	30	28
5	*Penicilină* 100 000 u. *Sulfacetamidă* 1 g *Bicarbonat* Na 0,40 g *Uree* 0,30 g *Soluţie adrenalină* XV gtte *Apă* 15 ml	26	25	29	30	29
6	*Penicilină* 100 000 u. *Colir industrial cu sulfacetamidă* 5 ml *Dionină* 0,30 g *Soluţie adrenalină* XV gtte *Apă* 10 ml	24	24	29	26	26

Se observă că, în general, toate probele au dat o zonă de inhibiţie bună (peste limita inferioară admisă de metoda folosită Ø 14 mm).

Rezultatele cele mai bune au fost obținute în cazul colirului cu uree, urmat de colirul cu citrat de sodiu și cel preparat cu produsul industrial.

După 8, 14 și 20 de zile de la preparare, colirele ținute în condiții optime de conservare (la frigider și fără a fi manipulate) au prezentat aproape aceeași ordine în ceea ce privește mărimea diametrului zonei de inhibiție.

În concluzie, cînd primim spre executare o formulă de acest tip, înlocuirea sulfatiazolului se poate realiza în două moduri, dependent de posibilitățile unității, și anume:

a) Se prepară sulfacetamidă sodică din albucid și bicarbonat de sodiu și se stabilizează cu citrat de Na.

b) Se poate folosi colirul cu sulfacetamidă livrat de industrie.

Se eliberează în flacon steril, de culoare închisă (substanțele folosite în colir sînt sensibile la lumină) și cu mențiunea pentru bolnavi de a fierbe sau spăla cu apă fiartă instalatorul, după fiecare întrebuințare, întrucît o păstrare perfect aseptică este imposibilă, datorită manipulării preparatului care trebuie să fie păstrat la loc răcoros, ferit de lumină și întrebuințat numai timpul prescris (2—3 zile).

Articol intrat în redacție la 10.VI.1961.

Indicele de clasificare :615.779.93—015.2

Contribuții la studiul dozării alcaloizilor din tinctura de belladonna

Farm. Elena Ioachimescu, farm. Florentina Platon

Lucrare efectuată în cadrul Institutului pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Intr-o lucrare anterioară (16), făcînd un studiu critic al metodelor de dozat alcaloizii totali din extractul de *belladonna* sicc. 1 + 2 am propus o metodă rapidă și exactă de dozat principii active din acest produs.

Se știe că dozarea alcaloizilor din tinctura de *belladonna* a constituit obiectul a numeroase cercetări (de la 17, 18, 19 și 20), care au dus la elaborarea de metode înscrise în farmacopee (de la 1 pînă la 15), metode care variază ca tehnică de lucru de la țară la țară.

In lucrarea de față ne-am propus să facem, ca și în cazul extractului de *belladonna*, o analiză critică a metodelor înscrise în diverse farmacopee pentru determinarea alcaloizilor din tinctura de *belladonna*, și să propunem pentru viitoarea ediție a farmacopeei noastre, metoda cea mai bună.

In marea majoritate a cazurilor, tinctura de *belladonna* se prepară din frunzele de *Atropa belladonna*, prin diverse procedee (1, 2, 5, 17, 20); semnalăm și unele excepții, cînd se folosește extractul de *belladonna* (7) sau iarba de *belladonna* (3).

La baza tuturor procedeelor de dozat alcaloizii din tinctura de *belladonna* stau aceleași principii teoretice; deplasarea alcaloidului bază din mediul apos sau hidroalcoolic cu ajutorul unui alcaliu, extragerea bazei cu ajutorul unui solvent organic nemiscibil cu apa, timpul de extracție variind însă de la procedeu la procedeu, trecerea alcaloidului bază din nou în faza apoasă cu ajutorul unei soluții titrate de acid și apoi titrarea excesului de acid cu o soluție titrată de aceeași molaritate de hidroxid alcalin.

Precizăm însă că detaliile de tehnică : timpul de agitare, natura solventului de extracție, folosirea sau nu a unei părți alicote sau totalul soluției extractive, întrebuințarea sau nu a gumei tragacanta (26) diferă de la o farmacopee la alta, după cum se poate constata cu ușurință din tabelul I.

De asemenea, cantitatea de tinctură luată în lucru, cît și concentrarea ei, respectiv îndepărtarea alcoolului, variază de la farmacopee la farmacopee (1, 2, 3, 5, 7, 8, 11, 12).

În linii mari, detaliile de tehnică, cu excepția condițiilor de concentrare a tincturii pentru dozat alcaloizii din tinctura de *belladonna* sînt aceleași ca cele prevăzute la dozarea extractului.

Deoarece în lucrarea anterioară am analizat acele detalii precizînd pe cele mai avantajoase și care asigură o determinare exactă de principii active, în

lucrarea de față vom stărui mai mult asupra condițiilor de concentrare a tincturii. De asemenea nu ne vom mai ocupa de analiza acelor factori, deoarece cercetările în cazul tincturii de *belladonna* ne-au condus la aceleași rezultate ca și în cazul extractului.

Tabelul I

Metoda propusă de farmacopee	Cantitatea luată în lucru	Timp de agitare	Solvent extractiv	Parte luată în lucru	Guma tragacanta
Farmacopeea romînă, ediția a VII-a	50 ml	2 ore	eter+NH_3	Alicotă	da
Farmacopeea U.R.S.S., ediția a VIII-a	50 ml	2 ore	eter+NaOH	Alicotă	—
Farmacopeea britanică, 1958	100 ml	—	$CHCl_3$+ C_2H_5OH	Per total	—
Farmacopeea S.U.A., ediția a XV-a	100 ml	—	$CHCL_3$+ C_2H_5OH	Per total	—
Farmacopeea internațională	100 ml	—	$CHCL_3$+ C_2H_5OH	Per total	—
Farmacopeea Helvetica, ediția a V-a	50 g	—	eter+NH_3	Alicotă	da
Farmacopeea franceză, 1949	100 ml	1 oră	C_2H_5OH+ eter + CO_3Na_2	Alicotă	—
Farmacopeea belgiană, ediția a IV-a	80 g	15 minute	eter + amoniac	Alicotă	da

Rezultate

Ca material de experimentare am folosit mai multe șarje de tinctură de *belladonna* preparată de fabrica de medicamente „Galenica".

Tehnica de lucru întrebiunțată s-a bazat pe stabilirea mai întîi a conținutului în alcaloizi a acestei tincturi, prin diversele metode înscrise în farmacopee (1, 2, 3, 5, 11, 14) metode la care variază cantitatea de tinctură luată în lucru.

Deoarece metodele nu indică în ce condiții trebuie să se facă concentrarea, noi am căutat să stabilim dacă concentrarea la presiune normală sau la presiune scăzută influențează conținutul în principii active.

Făcînd dozări în paralel la presiune normală și la presiune scăzută pe baia de apă încălzită la 60—70°, am obținut rezultatele consemnate în tabelul II.

Din acest tabel rezultă că prin metoda prevăzută în Farmacopeea romînă, ediția a VII-a, și Farmacopeea U.R.S.S., ed. a VIII-a, se obțin rezultate mici sub presiune normală, probabil concentrarea făcîndu-se pe baia de apă în fierbere, care cauzează reacții secundare, ce duc la micșorarea randamentului în alcaloizi.

Tabelul II

Metoda dată de:	Cantitatea de tinctură luată în lucru	Concentrarea pînă la	Conținut în principii active %	
			Concentrarea la presiune normală	Concentrarea la presiune scăzută
Farmacopeea romînă, ediția a VII-a	50 ml	4—5 ml	0,026	0,028
Farmacopeea U.R.S.S., ediția a VIII-a, 1952	50 ml	5—6 ml	0,027	0,030
Farmacopeea internațională	100 ml	10 ml	0,030	0,030
Farmacopeea britanică, 1958	100 ml	10 ml	0,030	0,030
Farmacopeea S.U.A. ediția a XV-a	100 ml	10 ml	0,030	0,030
Metoda propusă	50 ml	10 ml	0,029	0,032

Ceilalți factori ca durata timpului de agitare și modul în care se face aceasta, folosirea de guma tragacanta (care ar putea să influențeze rezultatele) au fost studiați și precizați o dată cu elaborarea metodei de dozat alcaloizii din extractul de *belladonna*.

Propunem următoarea metodă de dozat alcaloizii din tinctura de *belladonna*.

Tehnica de lucru

Se iau 50 ml tinctură, se evaporă pe baia de apă încălzită la circa 60—70° la vid, pînă rămîn 10 ml. După răcire se adaugă 100 g eter și 3 g amoniac diluat 10% și se agită mecanic timp de 2 ore. Se lasă în repaus o jumătate de oră și se filtrează prin vată într-un balon de 150 ml cu dop rodat, 80 g (40 ml tinctură), care se aduc cantitativ într-o pîlnie de separare. Soluția eterică din pîlnie se agită succesiv cu cantități de 20, 15, 10 ml acid sulfuric N/1 pînă la extracția completă a alcaloizilor (verificare cu R. Mayer). După separarea straturilor, lichidele acide se filtrează printr-un filtru de hîrtie într-o altă pîlnie de separare, umectînd filtrul cu acid sulfuric N/1. Extractul acid se alcalinizează puternic cu amoniac 10% și se agită succesiv cu cantități de 20, 15, 10 ml cloroform cîte 5 minute de fiecare extracție. Extractele cloroformice se filtrează printr-un filtru dublu plisat umectat cu cloroform culegîndu-se în același vas. Filtrul se spală de două ori cu cîte 10 ml cloroform.

Lichidele cloroformice se evaporează pe baia de apă pînă la un volum de 5 ml, la care se adaugă 5 ml alcool etilic absolut.

Se continuă evaporarea la sec și se alungă urmele de solvent cu un curent de aer. Se menține apoi vasul în etuvă la 100—105° timp de o oră. Reziduul se ia cu 5 ml alcool etilic neutralizat, folosind ca indicator roșul de metil, se adaugă 5 ml acid sulfuric N/50 cu microbiureta, 15 ml apă distilată, 2 picături roșu de metil și se retitrează excesul de acid cu hidroxid de sodiu N/50 cu microbiureta pînă la virajul indicatorului.

1 ml acid sulfuric N/50 corespunde la 0,00578 g alcaloizi totali exprimați în hiosciamină.

Tinctura de *belladonna* trebuie să conțină 0,028—0,032 g alcaloizi totali la 100 ml tinctură.

Concluzii

S-a pus la punct o metodă pentru dozat alcaloizii din tinctura de *belladonna*, pe care o propunem a fi înscrisă în noua ediție a Farmacopeei romîne.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmacopeea romînă, ed. VII
2. * * * — Farmacopeea U.R.S.S., ed. VIII.
3. * * * — Farmacopeea britanică, 1958.
4. * * * — Farmacopeea jugoslavă, 1951.
5. * * * — Codex francez, 1949.
6. * * * — Farmacopeea cehoslovacă, 1954.
7. * * * — Farmacopeea Helvetica, ed. V.
8. * * * — Farmacopeea belgiană, ed. IV.
9. * * * — Farmacopeea italiană, 1940.
10. * * * — Komentar zur Pharm. Helv., ed. V, 1947.
11. * * * — Farmacopeea americană, XV, 1955.
12. * * * — Farmacopeea internațională, ed. I., vol. II.
13. * * * — Farmacopeea ungară, 1954.
14. * * * — Farmacopeea argentiniană, 1943, ed. III.
15. * * * — Farmacopeea poloneză, 1954.
16. ELENA IOACHIMESCU, FLORICA PLATON — *Farmacia (București)*, 1961, nr. 10, p. 685.
17. GSTIRNER F. — Prüfung und Verarbeitung von Arzneidrogen, vol. II, 1955, p. 107.
18. * * * — The Dispensatory of the United States of America, 1956, p. 144.
19. DORVAULT — L'officine repertorie general de Pharmacie Partique, 1948, p. 1 677.
20. HAGERS — Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, vol. II, 1958, p. 1 853.
21. FRITZ AUSTER, SCHÄFER J. — Arzneipflanzen, 1955, p. 20.
22. LEBEAU, JANOT — Traité de Pharmacie chimique, vol. IV, 1955—56, p. 2 754.
23. PERROT EM. — Matiéres premières usuelles du regne vegetale, 1943—1944, p. 1 880.
24. GORIS A., LIOT A. — Pharmacie Galenique, 1942, p. 285—2 008.
25. KRUYT H. R. — Les colloides, 1933, p. 211.

Articol intrat în redacție la 15.XII.1961.

Indicele de clasificare: 615.784.1 : 547.94

РЕЗЮМЕ

В статье дается критическая оценка волюметрических методов определения алкалоидов в *tinctura Belladonnae*, фигурирующей в различных фармакопеях. При этом отмечено, что в результате концентрирования под пониженным давлением можно получить воспроизводимые результаты. На основании этих исследований, авторы предлагают включить в VIII-е издание Румынской фармакопеи, разработанный ими метод.

RÉSUMÉ

On a effectué une étude critique des méthodes volumétriques pour le dosage des alcaloïdes de la *teinture de belladone* inscrite dans diverses pharmacopées et on a constaté que, au moyen de la concentration sous pression réduite, on obtient des résultats réproductibles. En se basant sur ces recherches les auteurs proposent que la méthode qu'ils ont élaborée à la suite de cette étude soit introduite dans la VIII-e édition de la Pharmacopée Roumaine.

SUMMARY

A critical study was carried out on the volumetric methods used to determine alkaloids in *tinctura Belladonnae* listed in several Pharmacopoeias. It was found that reproducible results can be obtained by means of concentration under low pressure. On the grounds of the above investigations, the authors propound that the method they develop be introduced into the 8th edition of the Roumanian Pharmacopoeia.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine kritische Überprüfung der volumetrischen Methoden zur Dosierung der Alkaloide in T-ra Belladonnae vorgenommen, die in verschiedenen Pharmakopöen zu finden sind, wobei festgestellt wurde, daß durch Konzentration bei herabgesetztem Druck reproduzierbare Resultate erzielt werden. Auf Grund dieser Untersuchungen schlagen Verff. die Aufnahme der von ihnen erarbeiteten Methode in die VIII. Ausgabe der Rumänischen Pharmakopöe vor.

R E F E R A T E

APLICAREA IONOFOREZEI PENTRU SEPARAREA AMESTECURILOR DE ALCALOIZI, **I. Alwa, J. Derlikowski, A. Narbutt-Mering, E. Perkowski** şi **W. Weglowska**, Acta Pol. pharm. 1961, vol. 18, nr. 5, p. 357-363

Pentru separarea amestecurilor de alcaloizi, în special aceia cu o structură chimică înrudită, autorii au aplicat ionoforeza pe hîrtie. Ei au determinat experimental că cele mai bune rezultate sînt obţinute prin folosirea ca electrolit a unei soluţii de carbonat de amoniu neutru cu un pH de circa 7,8, un curent de 300 volţi şi circa 1 mA/cm intensitate şi o perioadă de timp de circa 3 ore. Această electroforeză a fost efectuată cu un aparat de producţie poloneză pe benzi de hîrtie Whatman nr. 1 de 2 cm lăţime şi 38 cm lungime. Autorii au reuşit să separe amestecuri constînd din doi sau trei componenţi. Pentru aceste amestecuri au fost folosiţi 23 de alcaloizi şi piramidon.

I. Popa

CERCETARE PRIVIND CONSERVABILITATEA TINCTURILOR CONŢININD GLUCOZIZI CARDIOTONICI IN DECURSUL PASTRARII LOR TIMP DE UN AN IN DIFERITE CONDIŢII, **Z. Olszewski, H. Bujar** şi **L. Wendt**, Acta Pol. pharm., 1961, anul 18, nr. 5, p. 423-432

Autorii au studiat influenţa temperaturii asupra precipitării sedimentelor şi stabilitatea tincturilor preparate: *T-ra adonidis vernalis, T-ra convallariae majalis, T-ra digitalis purpureae* şi *T-ra digitalis lanatae.*

De asemenea, au fost observate schimbările în valoarea pH în cursul conservării lor timp de un an. S-a constatat că tincturile de *Adonidis vernalis* şi *Convallariae majalis* erau preparate stabile, însă tincturile de la *Digitalis purpureae* şi *Digitalis lanatae* aveau o pierdere medie de circa 16% a activităţii lor după un an de conservare, indiferent de condiţiile în care au fost păstrate.

Concentraţia ionilor de hidrogen după o conservare de un an tinde spre reacţie acidă în unele tincturi, însă aceasta nu are o influenţă decisivă asupra stabilităţii preparatelor.

Coborîrea temporală a temperaturii (+1°C) nu duce la depuneri de noi sedimente în tincturile filtrate prin pîlnie cu plăci Shott G3 şi după 3 luni şi după 1 an de conservare sedimentele erau într-o cantitate aşa de mică încît ele nu pot fi luate în seamă.

I. Popa

METODA PENTRU DETERMINAREA NOVOCAINEI IN SOLUŢII APOASE PARŢIAL REDUSE HIDROLITIC, **W. Wisniewski** şi **Z. Furmanczyk**, Acta Pol. pharm., 1961, anul 18, nr. 5, p. 415—420

Autorii arată că există un număr de metode pentru determinarea novocainei în soluţii apoase parţial reduse hidrolitic. Ca o regulă, aceste metode diferă, sau prin rezultatele lor, sau rezultatele sînt influenţate de erori cauzate de procedeul complicat, sau, în sfîrşit, se pretinde un aparat special pentru executarea lor. Printre toate aceste metode, metoda acidimetrică a farmacopeei internaţionale este cea mai simplă; cu toate acestea, ea furnizează rezultate care depăşesc considerabil pe cele adevărate. Această indicaţie excesiv de ridicată pentru novocaină este dată de separarea incompletă a unuia sau mai multor produşi de reducere, exemplu a dietilaminoetanolului.

Pentru a înlătura lipsurile metodelor cunoscute, şi simultan de a executa o astfel de metodă fără un

aparat special, autorii au reuşit să elaboreze o metodă pentru determinarea novocainei în soluţii apoase, luînd în considerare produşii ei de reducere, de exemplu ai acidului p-aminobenzoic şi dietilaminoetanolul. Această metodă nouă constă din extracţia soluţiei de novocaină alcalinizată cu amoniac. Acidul p-aminobenzoic nu trece în cloroform, unde însă trece dietilaminoetanolul. După evaporarea cloroformului, novocaina însăşi este determinată bromatometric, deoarece dietilaminoetanolul nu reacţionează cu reactivii folosiţi în metoda nouă preconizată.

I. Popa

TITRAREA CU CURENŢI DE INALTĂ FRECVENŢĂ CU APLICAREA VASULUI DE MĂSURARE A CONDENSATORULUI ELECTROLITIC TIP. I. DETERMINAREA CODEINEI ŞI A ACIDULUI SALICILIC IN MEDIUL APOS, **K. Kalinowski**, Acta Polon. Pharm., 1961, vol. 18, nr. 5, p. 349—354

Autorul a construit un aparat simplu bazat pe metoda de heterodinare şi l-a combinat cu un vas de măsurare de tipul unui condensator electrolitic. El a elaborat, pentru mediul apos, titrarea unei soluţii de acid salicilic cu ajutorul codeinei, şi invers, folosind curenţi de înaltă frecvenţă. Substanţele cercetate au fost determinate în concentraţii de 1/1 000 M.

Punctul de echivalenţă a fost determinat cu ajutorul unui grafic.

Această metodă este de folos pentru determinarea rapidă a codeinei şi acidului salicilic în soluţii foarte diluate.

I. Popa

DETERMINAREA COLORIMETRICĂ A BORULUI ÎN MEDICAMENTE, **M. Rozynska** şi **Z. Wojcik**, Acta Pol. pharm., 1961, anul 18, nr. 5, p. 377—380

Se descrie o metodă colorimetrică pentru determinarea acidului boric în medicamente, folosind acidul carminic şi carminul în acid sulfuric concentrat. S-a găsit că această metodă este în întregime satisfăcătoare şi foarte sensibilă, rapidă şi exactă pentru determinarea borului în medicamente şi amestecuri folosite în prescripţii farmaceutice, fără a fi nevoie de o prealabilă separare.

Prin încercările făcute s-a constatat că următorii ioni şi substanţe nu interferează: zinc, aluminiu, magneziu, sodiu, silicat, fosfat, fluoruri, cloruri, acid tartric, acetarsol, chinosol, glucoză, amidon, timol, glicerină, parafină, antazolin, nafazolin, sulfatiazol.

I. Popa

IDENTIFICAREA NICOTINEI ÎN ANALIZA TOXICOLOGICĂ CU AJUTORUL A 1-CLORO-2,4-DINITROBENZENULUI, PRIN CROMATOGRAFIA PE HÎRTIE, **K. Izdebska** şi **H. Romanowski**, Acta Polon. pharm., 1961, vol. 18, nr. 4, p. 339—341

Autorii aplică reactivul 1-cloro-2,4-dinitrobenzen, prevăzut pentru identificarea specifică a nicotinei în stare pură, ca şi pentru identificarea altor alcaloizi (atropină, colchicină, cocaină, aconitină, veratrină, brucină, emetină, efedrină, narcotină, pilocarpină, stricnină, papaverină) prin cromatografia pe hîrtie.

Autorii au scos în evidenţă marea însemnătate a acestei metode pentru identificarea nicotinei în analiza toxicologică după o prealabilă extragere a materialului biologic de cercetat. Datorită valorilor specifice ale metodei dezvoltate de către autori, procedeul pentru identificarea nicotinei în analiza toxicologică a fost simplificat.

Valorile R_f găsite pentru nicotină sînt: 0,56 şi 0,80. Sensibilitatea noii metode este de 1—2 Mg nicotină într-o picătură.

I. Popa

STUDIU ASUPRA METODELOR APLICATE ÎN PRACTICA FARMACEUTICĂ PENTRU REDUCEREA CONTAMINĂRII MEDICAMENTELOR DE CĂTRE MICROORGANISME, **A. Fiebig**, **J. Barteczko** şi **J. Stechnij**, Acta Pol. pharm., 1961, anul 18, nr. 5, p. 435—439

De curînd, problema contaminării medicamentelor de către microorganisme a devenit importantă. Autorii au acordat o atenţie specială pentru problemele privind contaminarea bacterială a unguentelor şi colirelor preparate în diferite condiţii. Prin aplicarea metodelor de izolare şi de identificare a microbilor cultivaţi a fost

posibil să se constate, în preparatele efectuate în condiţii normale, prezenţa a numeroase întinderi de stafilococi, unele dintre ele cu o închegare pozitivă, ca şi ajungerea bacililor de puroi albastru în unele colire.

Autorii, de asemenea, au criticat procedeul frecvent susţinut pînă acum în dispensare, în prepararea unguentelor şi colirelor prin metode aseptice. Prin rezultatul observaţiilor lor, autorii arată că metodele sînt limitate la folosirea ustensilelor sterile, solvenţi, baze de unguente şi ambalaje, răspund puţin cerinţelor actuale. Datorită unui astfel de procedeu, numai 91% din colire şi 73% din unguente s-au dovedit a fi sterile.

După părerea autorilor este necesar să se folosească metodele aseptice sau boxa sterilă pentru a se prepara medicamentele în bune condiţii.

I. Popa

STAREA ACTUALĂ A CÎTORVA PROBLEME PUSE DE PIROGENELE BACTERIENE, **Paul Lechat**, Prod. pharm., 1961, vol. 16, nr. 11, p. 509—522

Referatul general cuprinde o privire de ansamblu a problemei pusă de prezenţa pirogenelor bacteriene şi importanţa acesteia pentru fabricarea soluţiilor injectabile.

Prin substanţe pirogene, nume dat prima dată de Burden-Sanderson, se înţeleg toate substanţele care provoacă febră (hipertermizante). Astăzi, această expresie este rezervată substanţelor de origine bacteriană.

Din punct de vedere al originii lor, germenii furnizori se pot clasifica, după importanţa lor, în bacili gram-negativi, bacili gram-pozitivi şi coci gram-pozitivi.

Pirogenele sînt substanţe lipopolizaharide, lipsite de proteine şi de acizi nucleinici. Polizaharidul este fosforilat şi legat relativ stabil de lipidă. Prin hidroliza polizaharidului s-au obţinut heptoze, hexoze, pentoze şi metilpentoze. Fracţiunea lipidică (30—40%) conţine, în afară de acizi graşi (lauric, miristic, ß-oximiristic), şi jexozamină. Lipopolizaharidul, substanţă albă, dă soluţii opalescente; la electroforeză (pH 8) se comportă ca un anion cu migrare uniformă. Fracţiunea lipidică joacă un rol esenţial în acţiunea hipertermizantă, iar polizaharidul serveşte ca suport pentru dispersiune.

Cauza acţiunii hipertermizante a soluţiilor injectabile este atribuită apei, substanţelor dizolvate şi ustensilelor.

Se arată că rezinele schimbătoare de anioni sînt capabile să elimine pirogenele conţinute în apele potabile. Aceasta ar lăsa să se creadă că pirogenele trebuie să fie molecule încărcate negativ şi că o apă apirogenă s-ar putea obţine prin electroosmoză.

Pirogenele nu sînt antrenabile cu vaporii de apă şi apa distilată preparată corect este apirogenă; ea trebuie să fie consumată de îndată pentru a evita infectarea ei cu bacterii.

Originea pirogenelor se poate găsi, de asemenea, în corpii dizolvaţi, mai ales în cazul acelora unde operaţiile implică posibilitatea dezvoltării bacteriilor, de altfel ca şi nerespectarea sterilizării ustensilelor de lucru.

Pentru distrugerea sau eliminarea pirogenelor s-au propus mai multe metode: chimice, fizice (încălzire, adsorbţie, ultrasunete şi raze X). Pentru apirogenarea soluţiilor injectabile este mult folosită metoda de adsorbţie pe cărbunele activ.

Controlul absenţei pirogenelor în soluţiile injectabile se face prin metode fizico-chimice sau biologice; aceasta din urmă este universal adoptată. Cea mai mare parte a referatului general se referă la partea de biologie a pirogenelor, la caracteristicile acţiunii lor hipertermizante (intensitatea, sensibilitatea diferitelor specii animale, raportul dintre toxicitatea acută şi puterea hipertermizantă, curba hipertermiei în funcţie de timp, de doze, mecanismul acţiunii lor, locul acţiunii, substanţe antagoniste şi sinergetice ale efectului hipertermizant al pirogenelor).

S-a putut constata că efectul hipertermizant al pirogenelor este mărit prin inhibarea monoaminoxidazei; aceasta conduce la întrevederea mecanismului lor biochimic de acţiune la nivelul sistemului nervos central.

În concluzie, autorul referatului arată, printre altele, că această problemă a fost adîncită şi ea va deschide în viitor cîmpul unor cercetări pentru sinteza de noi derivaţi antipiretici.

I. Popa

SEPARAREA COMPONENTELOR DE AMESTECURI MEDICAMENTOASE PRIN METODA CROMATOGRAFIEI PE HIRTIE (Comunicarea a II-a), **M. I. Kuleşova,** Apt. Delo, 1961, nr. 5, p. 47

S-a efectuat separarea cromatografică cu ajutorul hîrtiei „tamponate", care prezintă un anumit pH, folosind ca fază mobilă alcool butilic normal saturat cu apă.

Separării prin cromatografie pe hîrtie i-au fost supuse următoarele amestecuri medicamentoase:

la pH 3,0 dibazol-papaverină;
dibazol-platifilină;
la pH 4,0 atropină-papaverină;
piramidon-urotropină;
la pH 5,0 analgin-piramidon-cafeină.

Separarea componentelor din aceste amestecuri are loc datorită diferenței valorii R_f, care este determinată de bazicitatea acestor substanțe, de coeficientul de distribuție între faza mobilă și tampon și alți factori deduși din legile analizei cromatografice.

M. Dobrovici

SCHIMBUL DE IONI ŞI SPECTROFOTOMETRIA IN ANALIZA ORGANICĂ FARMACEUTICĂ. DETERMINAREA PIRAZOLONELOR ŞI A ALCALOIZILOR-BAZE UNA IN PREZENȚA CELEILALTE, **E. Häberli, E. Béguin,** Pharm. Acta Helv., 1960, nr. 1, 2, p. 13.

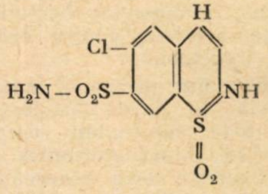
Se descrie o metodă pentru separarea prin schimb de ioni, pe de o parte, a dimetilaminofenazinei singure sau amestecate cu antipirină și, pe de altă parte, un alcaloid (chinină, codeină, papaverină sau yohimbină).

Bazele sînt absorbite pe Dovex 50-X-2. Mai întîi se eluează pirazolonele cu o soluție tampon pH=7,6, apoi alcaloidul cu amoniac metanolic. Dozajul substanțelor astfel separate se efectuează la spectrofotometru. Procedeul convine la separarea cantităților mici (miligrame) și nu este împiedicat de prezența substanțelor neutre sau acide. Eficacitatea metodei este arătată prin separarea și dozarea a 6 constituenți (dimetilaminofenazina, antipirina, chinina, acidul salicilic, cafeina și fenacetina).

Manon Stoenescu

MEDICAMENTE DIURETICE IN SINDROMUL NEFROTIC, **A. Verniory,** Bruxelles méd., 1959, nr. 39, p. 521

Autorul studiază modul de acțiune a diverselor medicamente diuretice: diuretice mercuriale, inhibitori ai anhidrazidei carbonice, xantine, aminouracil, clorotiazidă, triazine. Apoi examinează caracterele excreției urinare obținute cu acești diuretici și modificările pe care le determină în compoziția electrolitică a plasmei. În ceea ce privește mai ales tratamentul edemurilor nefrotice, clorotiazida pare să fie diureticul ales. Totuși acest medicament poate determina hipokaliemie, care trebuie să fie îndreptată prin administrarea de potasiu.



clorotiazida

Manon Stoenescu

E X T R A S

din „Recomandații pentru autori“ (reguli internaționale stabilite prin Uniunea internațională a presei medicale)

1. *Manuscrisul trebuie să fie dactilografiat la aceeași mașină. Fiecare pagină trebuie să conțină același număr de rînduri, de o lungime aproximativ egală. Paginile manuscrisului trebuie să fie de același format și dactilografiate pe o singură parte. Paginile vor fi numerotate. Paginile adăugate ulterior vor fi numerotate cu „bis“, „ter“, „quater“... sau A, B, C. Notițele și textele ce urmează să fie scrise cu caractere diferite trebuie să fie exact indicate. Titlurile sau subtitlurile de aceeași valoare urmează să fie semnalate în mod identic de-a lungul textului (subliniere simplă, dublă, punctată sau cu creionul colorat).*

2. *Pe fiecare text, autorul trebuie să indice: a) numele exact și pronumele în întregime, precum și adresa completă; b) titlurile sale universitare sau din rețea; c) institutul, centrul sau spitalul unde a fost realizată lucrarea.*

3. *Ortografia termenilor științifici și a numelor proprii trebuie să fie exactă și uniformă de-a lungul textului și să corespundă cu cea a schițelor sau hărților.*

Prescurtările internaționale cunoscute sînt singurele care pot fi întrebuințate; în ceea ce privește prescurtările mai puțin cunoscute, semnificația lor urmează să fie semnalată între paranteze atunci cînd apar prima dată în text.

4. *Manuscrisul trebuie să fie considerat ca aprobat de către autor și ca definitiv înainte de a fi trimis la tipografie. O corectare pe manuscris nu costă nimic, o corectură pe text tipărit înseamnă pierdere de timp și de bani.*

5. *Referitor la bibliografie: a) fiecare autor citat în text trebuie să aibă referința sa la sfîrșitul articolului; b) în cazul cînd a fost deja publicată o bibliografie completă asupra subiectului tratat, aceasta nu trebuie reprodusă, însă se va indica referința, limitîndu-se bibliografia la lucrările mai recente sau la autorii citați în articol.*

6. *Cu privire la ilustrații: a) se vor utiliza desenele simple conturate ori de cîte ori acest lucru este posibil; clișeele simili costă de două ori mai scump decît gravurile simple conturate; b) se vor utiliza desene de o dimensiune potrivită, care să permită reducerea lor la o scară egală cu cea a ansamblului articolului; c) se va căuta ca fotografiile să parvină în stare bună, presate între două cartoane, fără agrafe, ace sau inscripții aparente. Se vor însemna pe hîrtia calc anexată instrucțiunile, literele, cifrele, săgețile etc.; d) numerotarea se va face în ordinea documentelor, aceleași numere fiind reportate în text; e) este de dorit ca tabelele să fie numerotate în cifre romane, iar schemele, graficele și alte ilustrații în cifre arabe, ambele serii de numerotare fiind independente una de cealaltă.*

Se va dactilografia pe o foaie separată textul legendelor tuturor figurilor. Titlurile tabelelor trebuie să figureze deasupra tabelelor înseși.

1. *Articolele vor fi trimise în dublu exemplar, din care unul va fi în mod obligatoriu originalul, și vor fi scrise cu noua ortografie a R.P.R. Nu se admit articolele scrise pe foiță sau avînd ștersături sau modificări în text. Articolele se primesc la adresa: Societatea științelor medicale, str. Progresului nr. 8 raionul 16 Februarie, București.*

2. *Se vor menționa filiala, secția și data comunicării. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorului (la sfîrșit' scrisă citeț) și adresa lui exactă, pentru a se putea trimite eventualele observații, precum și retribuția corespunzătoare.*

3. *Articolele nu vor depăși:*

a) *3 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;*

b) *5 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnică și inovații;*

c) *6 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;*

d) *8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;*

e) *14 pagini dactilografiate pentru referate generale;*

f) *4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice.*

4. *Descrierea unei tehnici și în general părțile care nu sînt esențiale pentru argumentarea lucrării vor fi însemnate pe marginea stîngă cu o linie verticală și cu mențiunea „literă mică".*

5. *Microfotografiile și desenele după microscop vor trebui să fie însoțite de indicația măririi (se va arăta care desene, grafice, schițe etc. pot fi micșorate). În cuprinsul textului se va menționa precis locul unde trebuie introdus tabelul sau desenul.*

6. *Tot materialul grafic (fotografii, desene, schițe, diagrame) trebuie să fie cît mai redus, limitîndu-se la strictul necesar. Fotografiile vor fi de contrast, desenele precis executate, iar schițele și diagramele făcute în tuș. Nu se primesc schițe sau desene colorate. Pe spatele desenului sau fotografiei se scriu: titlul articolului, numele autorului, numărul de ordine, precum și mențiunea „sus" și „jos".*

7. *Materialul grafic și borderoul se pun într-un plic pe care se notează titlul articolului și numele autorului și se anexează la manuscris. Figurile fără legendă sau fără indicații în text nu vor fi publicate.*

8. *Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat care să nu depășească 10 rînduri dactilografiate; nu se vor publica rezumate mai mari. Aceste rezumate urmează să fie traduse în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.*

9. *Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.*

10. *Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorului.*

11. *Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptare sau neacceptare, ori eventual despre necesitatea modificărilor articolului.*

EDITURA MEDICALA
str. Aristide Briand nr. 7
București

SOCIETATEA ȘTIINȚELOR MEDICALE
str. Progresului, nr. 8
raionul „16 Februarie"

1883

CONTENTS

GENERAL REPORTS

A. Schweiger, V. Popovici, A. Spitzer — Rheology and its importance in pharmaceutics . 193

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

V. Zotta, D. Oţeleanu, Aurora Morait, C. Chiriţă, Al. Mavrodin — Investigations in the mono-ether-alkylresorcin class (VII). New compounds having an antihelminthic action . . . 203

N. Ţuchel, Vasilica Antonescu, St. Moisescu — Contributions to the study of the stability of chloral hydrate and sodic luminal solutions 213

A. Teitel, M. Vanghelovici, P. Gheorghiu, V. Stroescu, Viorica Bratu, Catalina Demetrescu, Em. Manolescu, Em Popescu, A. Popa — On the antituberculosis activity of certain hydrazid derivatives of the α-benzoilaminocinnamic acid and phenyl-acetic acid series (Note II) 219

P. Gheorghiu, C. Marcu, Viorica Bratu, D. Dobrescu, M. Manuchian, V. Stroescu, A. Popa, Em. Popescu, Rita Schwartz — Study of the antituberculosis action of certain new thioureic derivatives (4 methylthiazolin-urea) 229

TECHNIQUE AND RATIONALIZATION OF WORK

V. Ciocănelea, I. Ban, V. Filipaş, S. Vinţi, S. Precup — Study of gelatin excipients, having in view various galenic substances with a prolonged action 235

V. Lupea, V. Bodeanu — Contribution to the study of the copper content of bread made of various flours 239

Elena Rernic, — New aspects in ophthalmologic magistral formularies. Antibiotics associated with various chemical products 243

PHARMACOPOEIA

Elena Ioachimescu, Florentina Platon — Contributions to the study of the determination of alkaloids in tinctura Belladonnae 247

REVIEWS

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINREFERATE

A. Schweiger, V. Popovici, A. Spitzer — Die Rheologie und ihre Bedeutung für die Arzneimittelzubereitung 193

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

V. Zotta, D. Oţeleanu, Aurora Morait, C. Chiriţă, Al. Mavrodin — Untersuchungen der Monoester-Alkyl-Resorcinolklasse (VII). Verbindungen mit Antihelminthenwirkung. . . . 203

N. Ţuchel, Vasilica Antonescu, St. Moisescu — Zur Stabilität der Lösungen von Chloralhydrat und Luminalnatrium 213

A. Teitel, M. Vanghelovici, P. Gheorghiu, V. Stroescu, Viorica Bratu, Cătălina Demetrescu, Em. Manolescu, Em. Popescu, A. Popa — Untersuchung der tuberkulostatischen Wirksamkeit gewisser Hydrazidderivate aus der Reihe der α-Benzoilaminocinamisäure und der Phenylessigsäure (II. Mitteilung) 219

P. Gheorghiu, C. Marcu, Viorica Bratu, D. Dobrescu, M. Manuchian, V. Stroescu, A. Popa, Em. Popescu, Rita Schwartz — Untersuchung der tuberkulostatischen Wirkung einiger neuen Thioharnstoffderivate (4-Methylthioazolin-Harnstoff) 229

ARBEITSTECHNIK UND -RATIONALISIERUNG

V. Ciocănelea, I. Ban, V. Filipaş, S. Vinţi, S. Precup — Untersuchung von Excipienten auf Gelatinegrundlage für verschiedene galenische Präparate mit Langwirkung 235

V. Lupea, V. Bodeanu — Zum Kupfergehalt von Brot aus Mehlen verschiedener Extraktion 239

Elena Rednic — Neue Aspekte in den Magistralformeln der Ophthalmologen. Kombination von Antibiotica mit verschiedenen chemischen Präparaten 243

PHARMAKOPÖE

Elena Ioachimescu, Florentina Platon — Zur Dosierung der Alkaloide in T-ra Belladonnae . . 247

REFERATE

FARMACIA Nr. 4/1962

S U M A R

REFERATE GENERALE

Pag.

Farm. **A. Schweiger**, farm. ing. **V. Popovici**, farm. **A. Spitzer** — Reologia și importanța ei pentru farmacie 193

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Dr. **V. Zotta**, farm. **D. Oțeleanu**, farm. **Aurora Morait**, farm. **C. Chiriță**, prof **Al. Mavrodin** — Cercetări în clasa monoeteralchilrezorcinolică (VII). Noi compuși cu acțiune antihelmintică 203

Ing. farm. **N. Țuchel**, farm. **Vasilica Antonescu**, farm. **St. Moisescu** — Contribuții la studiul stabilității soluțiilor de cloral hidrat și luminal sodic 213

Prof. **A. Teitel**, prof. **M. Vanghelovici**, conf. **P. Gheorghiu**, dr. **V. Stroescu**, chim. **Viorica Bratu**, chim. **Cătălina Demetrescu**, dr. **Em. Manolescu**, dr. **Em. Popescu**, dr. **A. Popa** — Studiul activității antituberculoase a unor derivați hidrazidici din seria acidului α - benzoilaminocinamic și a acidului fenilacetic (nota a II-a) 219

Conf. **P. Gheorghiu**, conf. **C. Marcu**, chim. **Viorica Bratu**, dr. **D. Dobrescu**, dr. **M. Manuchian**, dr. **V. Stroescu**, dr. **A. Popa**, dr. **Em. Popescu**, chim. **Rita Schwartz** — Studiul acțiunii antituberculoase a unor noi derivați de tiouree (4-metiltiazolintiouree). 229

TEHNICA ȘI RAȚIONALIZAREA MUNCII

Prof. **V. Ciocănelea**, farm. **I. Ban**, farm. **V. Filipaș**, dr. **I. Vinți**, dr. **S. Precup** — Studiul unor excipienți pe bază de gelatină, pentru diferite forme galenice cu acțiune prelungită. 235

Farm. **V. Lupea**, farm. **V. Bodeanu** — Contribuții la studiul conținutului în cupru al pîinii obținute din făina de diferite extracții . . . 239

Farm. **Elena Rednic**, — Aspecte noi în formulările magistrale oftalmologice. Asocieri de antibiotice cu diverși produși chimici 243

FARMACOPEE

Farm. **Elena Ioachimescu**, farm. **Florentina Platon** — Contribuții la studiul dozării alcaloizilor din tinctură de belladonna 247

REFERATE

I. P. - c. 1073

Lei 6

E 2159

R

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil: farm. dr. I. POPA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție: farm. V. STANESCU,
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

Farm. col. C. APREOTESEI, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. L. ENESCU (Iași), farm. EMILIA FAINIȘ, farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU-STOIAN, farm. V. IONESCU, prof. L. MARTONFY (Tg. Mureș), prof. AL. MAVRODIN, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, conf. E. PUȘCARU, farm. T. STAN

5

mai 1962

EDITURA MEDICALĂ

СОДЕРЖАНИЕ

РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стр.

Г. Чоголя, Г. Мораит, К. Балоеску, Н. Теодореску, Сильвия Крянга, М. Тудор, Лауренция Петрониу, Джеорджета Ионеску — Комплексонометрическое определение веронала 257

Н. Иоанид, Г. Борш, И. Попа, Л. Армэшеску, Т. Стан — Сравнительное исследование методов определения никотина, применяемых в токсикологии 263

В. Чокэнеля, Елена Рошу, А. Руб-Сайдак, О. Буграриу, А. Попович, В. Филипаш — Исследование качества подсолнечного масла, используемого для масляничных инъецируемых растворов (Сообщение I) 267

Е. Константинеску, И. Чулей, Мария Стэнеску — Идентифицирование, дозировка и экстрагирование алантоина из растения *Echium vulgare* L. 277

Р. Васильев, Вера Скынтейе, Ж. Фрухтер — Определение пирамидона и веронала из препарата „Веропирин" в неводной среде 283

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗИЯ ТРУДА

В. Джеорджиеси, А. Попеску, Е. Секерниеш — Об использовании двойников в рецептуре аптеки Клужских клиник 289

Г. Велеску — Метод определения серы в мазях 297

Гр. Кошовяну — Метод определения фталового ангидрида и сложных эфиров фталовой и себациновой кислот в воздухе и смесях 299

Мария Ретезяну, К. Константинеску — В связи с изменением содержания активных начал в некоторых медикаментах растительного происхождения вследствие консервирования 305

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

TRAVAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, C. Baloesco, N. Teodoresco, Silvia Creangă, M. Tudor, Laurenţia Petroniu, Georgeta Ionesco — Le dosage complexonométrique du véronal 257

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa, L. Armăşesco, T. Stan — Etude comparative des méthodes pour le dosage de la nicotine, appliquées en toxicologie 263

V. Ciocănelea, Elena Roşu, A. Rub-Saidac, O. Bugrariu, A. Popovici, V. Filipaş — L'étude qualitative de l'huile de tournesol employée pour des solutions injectebles huileuseis (I-ére note). 267

I. Constantinesco, I. Ciulei, Maria Stănesco — Identification, détermination et extraction de l'allantoïne des plantes **Echium vulgare L.** 277

R. Vasiliev, Vera Scînteie, J. Fruchter — Le dosage en miliene non-aqueux du pyramidon et du véronal contenus dans le produit „Véropyrine" 283

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

V. Giorgiesi, A. Popesco, E. Szekernyes — Contributions à l'utilisation des tweens dans la récepture des pharmacies des cliniques de Cluj. 289

G. Velesco — Méthode de détermination du soufre des onguents. 297

Gr. Coşoveanu — Méthode de dosare de l'anhydride phtalique et des esters des acides phtalique et sébacique de l'air et des mélanges. 299

Maria Retezeanu, C. Constantinescu — Données concernant la variation du contenu en principes actifs de certaines drogues végétales par la conservation 305

LIVRES NOUVEAUX

ANALYSES

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

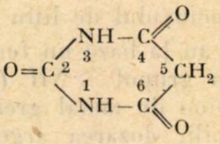
VOLUMUL X Nr. 5 MAI 1962

Dozarea complexonometrică a veronalului

Prof. **Gh. Ciogolea**, farm. **Gh. Morait**, farm. **C. Baloescu**, farm. **N. Teodorescu**, farm. **Silvia Creangă**, farm. **M. Tudor**, farm. **Laurenţia Petroniu**, farm. **Georgeta Ionescu**

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie analitică al Facutăţii de farmacie, Bucureşti

Derivaţii barbiturici formează o clasă de substanţe medicamentoase cu acţiune hipnotică, avînd întrebuinţări curente în medicină. Ei sînt ureide cu lanţ închis din seria acidului barbituric :



Prin substituţia hidrogenului din grupul metilen $>CH_2$ cu diferiţi radicali, precum şi a hidrogenilor din grupele $>NH$, se obţin o serie de derivaţi dotaţi cu acţiune hipnotică mai puternică sau mai slabă, de mai lungă durată sau mai scurtă durată.

Dată fiind prezenţa în molecula lor a ciclului de bază, derivaţii barbiturici prezintă o serie de proprietăţi generale. Datorită radicalilor substituiţi, se deosebesc şi proprietăţi specifice fiecărui derivat în parte.

Aceste substanţe dau o serie de reacţii : cu reactivul Millon, cu xanthidrolul (R. Fabre, A. Lespagnol şi R. Delsarte), cu paranitrobenzoil (Lyons şi Dox) etc.

În soluţii alcaline, derivaţii sodici se disociază hidrolitic cu deschiderea ciclului.

Precipită sau formează combinaţii colorate cu ionii Co^{2+}, Cu^{2+} etc.

Ţinîndu-se seama de importanţa terapeutică a acestor substanţe, s-au propus numeroase metode pentru analiza lor.

Metodele de dozare, grupate în metode chimice (gravimetrice, volumetrice) şi fizico-chimice, folosesc fie una din proprietăţile generale ale acestor derivaţi, fie o proprietate specifică.

Dintre metodele gravimetrice, amintim cele propuse de N. Ioanid şi M. Béguin.

Cele volumetrice au la bază fie o reacție de protoliză, fie o reacție de precipitare, fie o reacție de oxidare-reducere, fie o reacție, care duce la formarea unei combinații complexe.

Metodele care au la bază fenomenul de protoliză folosesc caracterul acid al hidrogenului din grupul >NH, care migrează la grupa carbonil vecină (tautomerie), acesta putînd fi titrat cu o soluție de NaOH, în prezența fenolftaleinei (1), sau amestecuri de indicatori (2). Ch. Morin (3) întrebuințează pentru titrare o soluție alcoolică de KOH, iar ca indicator albastrul de timol.

Pentru sărurile sodice (luminal sodic, evipan sodic, amital sodic etc.), datorită caracterului bazic al soluțiilor lor apoase, se aplică dozarea cu o soluție de acid (de exemplu HCl), folosind ca indicator metiloranjul (4).

Farmacopeea Romînă ediția a VII-a prevede pentru luminal și veronal titrarea cu o soluție alcoolică de NaOH, indicator timolftaleina, folosind metoda Poethke și Horn (5).

Deoarece derivații barbiturici au caracter acid sau bazic slab (de exemplu pentru veronal $Ka = 3,7.10^{-8}$) și sînt puțin solubili în apă, aceste substanțe se dozează cu rezultate mai bune în mediul neapos (6).

Schwartz C. J. și N. E. Foss (7) folosesc cloroformul ca mediu de reacție (sau $CHCl_3$ + polietilenglicol 400). Roland Quatriemes (8) întrebuințează o soluție de etanol 75% și efectuează titrarea potențiometric. V. Vespe și J. S. Fritz (9) execută titrări în dimetilformamidă. Lucrările acestora din urmă au fost extinse de C. J. Ryan, L. K. Janowski și C. W. Pifer (10), folosind metoxidul de litiu ca soluție titrantă.

Metodele de dozare care au la bază un fenomen de precipitare utilizează proprietatea hidrogenului din grupul >NH (tautomerie — vezi mai sus) de a fi substituit cu un cation de metal greu (de exemplu: Ag^{+}, Hg^{2+}), formînd compuși greu solubili, dozarea argentometrică fiind metoda mai mult folosită (11—13).

Un grup mai important este acela al metodelor redoxometrice de dozare, care se bazează pe oxidarea radicalilor substituiți. Astfel, Burger Kalman, Schulek Elma și Ledany Laslo (14) dozează evipanul bromometric. Gengrinova, Kagan și Fialkova (15, 16) folosesc o metodă iodoclorometrică pentru dozarea derivaților barbiturici posedînd grupa >CS sau radicalul ciclohexenilic (evipan, fanodorm) etc.

Al. Ionescu Matiu și A. Popescu (17) au stabilit pentru dozarea derivaților barbiturici o metodă mercurimetrică indirectă.

Avînd în vedere avantajele pe care le prezintă complexonometria ca metodă de analiză și posibilitățile de generalizare pe care aceasta le oferă, am căutat să stabilim o metodă de acest fel, care să permită dozarea derivaților barbiturici ca atare și extinderea ei la diferite amestecuri medicamentoase.

Pentru aceasta am pornit de la principiul că o substanță organică poate fi dozată complexonometric, precipitîndu-o cantitativ cu un cation de metal greu luat în exces și retitrînd excesul cu o soluție de complexon, în prezența unui indicator adecvat.

Dintre reactivii generali de precipitare a derivaților barbiturici ne-a atras atenția reactivul propus de L. J. Zwicker (18), modificat de N. Ioanid (19), deoarece se arată că prezintă avantajul de a forma complecși greu

solubili, de culoare violetă, atît cu derivații barbiturici nesubstituiți la azot, cît și cu cei substituiți la azot.

Sensibilitatea reactivului pentru veronal, medinal, luminal, luminal sodic, prominal merge pînă la 10^{-4} g.

Folosind acest reactiv, N. Ioanid a instituit o metodă de dozare gravimetrică a derivaților barbiturici.

După ce am studiat factorii care pot modifica — mări sau micșora — sensibilitatea reacției de mai sus, am efectuat un însemnat număr de încercări, reușind să stabilim o metodă complexonometrică de dozare, care constă în următoarele: se precipită o probă de derivat barbituric cu un exces de sulfat de cupru amoniacal + piridină. În cazul veronalului, reacția de precipitare are loc după schema:

$$2\,\text{Barbit.} + 2\,Cu^{2+} + 4C_5H_5N = [Cu_2\,(C_5H_5N)_4](\text{Barbit.})_2.$$

După separarea precipitatului prin filtrare se titrează excesul de ioni Cu^{2+} cu o soluție de complexon III 0,05 m în prezența murexidului ca indicator (20, 21).

Partea experimentală

Reactivi necesari:

— reactiv de precipitare preparat din 20 g sulfat de cupru amoniacal + 400 ml soluție diluată de NH_4OH (20 ml NH_4OH 10% și 380 ml apă) + 20 ml piridină;

— soluție de complexon III 0,05 m;

— indicator murexid (1% în clorură de sodiu).

Tehnica metodei:

Se cîntărește la balanța analitică o probă de 0,15—0,25 g veronal, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml și se adaugă 20—30 ml reactiv de precipitare. Se diluează la volumul balonului cotat, se agită bine, se lasă în repaus 10—15 minute. Se filtrează printr-un filtru cantitativ uscat, se aruncă primii 10 ml filtrat și din rest se iau 20—30 ml (proba de dozare trebuie să conțină aproximativ 20 mg ioni Cu^{2+}), se aduce soluția la pH ~ 8, se adaugă indicator și se titrează cu soluție de complexon III 0,05 m (virajul indicatorului de la galben-verde la violet). Se notează volumul soluției de complexon III cu V_1.

În paralel, se face o probă martor, folosind aceeași cantitate de reactiv de precipitare, care se diluează cu apă distilată într-un balon cotat de 100 ml pînă la semn. Se ia în lucru același volum ca în proba cu veronal, dozîndu-se ionul Cu^{2+} complexonometric. Se notează volumul soluției de complexon folosit la această dozare cu V_2.

Diferența $V_2—V_1$, raportată la volumul balonului cotat, reprezintă volumul soluției de complexon III 0,05 m corespunzător cantității de ion Cu^{2+}, care a luat parte la precipitarea veronalului.

Pentru calcule se ține seama că:

1 ml soluție complexon III 0,05 m corespunde la 0,0092 g veronal.

Tabelul I

Rezultatele obținute la dozarea complexonometrică a veronalului

g veronal luate în lucru	g veronal găsite la dozare	diferența în g	E %
0,1555	0,1548	0,0007	−0,45
0,1555	0,1555	0,0000	0,00
0,1546	0,1535	0,0011	−0,71
0,1553	0,1553	0,0000	0,00
0,1817	0,1801	0,0016	−0,88
0,1874	0,1865	0,0009	−0,47
0,1874	0,1881	0,0007	+0,37
0,2014	0,2006	0,0008	−0,39
0,2036	0,2024	0,0012	−0,59
0,1954	0,1944	0,0010	−0,51
0,1975	0,1983	0,0008	+0,45
0,2138	0,2126	0,0012	−0,56

Concluzii

— Am stabilit o metodă complexonometrică de dozare a veronalului, care poate fi aplicată și la dozarea altor derivați barbiturici.

— Metoda este ușor de aplicat și dă rezultate exacte.

BIBLIOGRAFIE

1. BABICI H. S. — *Pharm. Mnschr.*, 1936, nr. 87.
2. DAVID N. A. — *Drug. Stand.*, 1952, nr. 20, p. 214.
   ITAI T. și OKA T. — *Bull. Natl. Hyg. Lab. (Tokio)*, 1955, nr. 73, p. 131; *Chem. Abstr.*, 1956, nr. 50, p. 7 394.
3. MORIN CH. — *J. Pharm. Chim. (Paris)*, 1935, vol. XXII, p. 59.
4. POETHKE W. — *Pharm. Zentralh.*, 1941, nr. 82, p. 541.
5. POETHKE W. și HORN D. — *Arch. Pharm.*, 1954, nr. 287, p. 487.
6. KELLER W. și WEISS F. — *Pharmazie*, 1957, nr. 12, p. 462.
   GOLDSTEIN S. W. și DODGEN D. F. — *Drug. Stand.*, 1958, nr. 26, p. 113.
   EKEBLAD P. și ERNE K. — *J. Pharm. (Lond.)*, 1954, nr. 6, p. 433.
   CHATTEN L. G. — *J. Pharm. (Lond.)*, 1956, nr. 8, p. 504.
   LEAVITT E. și ANTIAN J. — *Drug. Stand.*, 1958, nr. 26, p. 33.
   GAUTHIER J. A. și PELLERIN F. — *Ann. pharm. franç.*, 1952, nr. 10, p. 401.
7. SCHWARTZ C. J. și FOSS N. E. — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1955, nr. 44, p. 217.
8. ROLAND QUATRIEMES — *Journees Pharm. Nationales*, 1959.
9. VESPE V. și FRITZ J. S. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1952, nr. 41, p. 197.
10. RYAN C. J., JANOWSKI L. K. și PIFER C. W. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1954, nr. 43, p. 656.
11. FUGHS K. — *Pharm. Ber.*, 1935, nr. 10, p. 5.
12. SCHULEK E. și ROZSA P. — *Z. anal. Chem.*, 1938, nr. 112, p. 404.
13. BUDDE — *Apoth. Ztg.*, 1934, nr. 49, p. 245.
14. BURGER K., SCHULEK E. și LASLO L. — *Acta pharm. hung.*, 1959, nr. 6.
15. GENGRINOVA, KAGAN, FIALKOVA E. — Lucrările comisiei de chimie analitică, 1954, nr. 8, p. 237.
16. FIALKOV I. A. și RAPPAPORT I. L. — *J. obscei himii*, 1955, nr. 25, p. 2 265.
17. IONESCU MATIU AL. și POPESCU A. — *J. Pharm. Chim.*, 1932, nr. 15, p. 55.
18. ZWICKER L. J. — *Pharm. Werkb.*, 1932, nr. 67, p. 1 178.
19. MIHĂILESCU C. — Teză de doctorat în farmacie, 1946.
20. SCHWARZENBACH, BIEDERMANN G. W. — *Helv. chim. Acta*, 1948, nr. 31, p. 678.
21. FLASCHKA H. — *Mikrochemie*, 1952, nr. 39, p. 38.

Articol intrat în redacție la 16.I.1962.

Indicele de clasificare: 615.782.542.2:545

РЕЗЮМЕ

Авторы разработали коплексонометрический способ определения веронала.

Образец веронала осаждается избытком аммиакального сульфата меди + придин, причем образуется труднорастворимое соединение с формулой $Cu_2(C_5H_5N)_4$ (барбит). Оставляется на несколько минут в покое, затем несколько раз взбалтывается, осадок отделяется фильтрованием, причем в фильтрате избыток ионов Cu^{2+} титруется раствором комплексона III 0,05 м при наличии мурексида в качестве индикатора.

Метод может быть применен и для других барбитуровых производных, учитывая нетрудность определения и получение удовлетворительных результатов.

RÉSUMÉ

Les auteurs établissent une méthode complexonométrique pour le dosage du véronal.

On précipite une épreuve de véronal avec un excès de sulfate de cuivre ammoniacal + pyridine; il en résulte un complexe difficilement soluble avec la formule $Cu_2(C_5H_5N)_4$ (Barbit.)$_2$. On laisse le complexe au repos quelques minutes; ensuite, agitant plusieurs fois, on décante le précipité par filtration et on titre dans le filtrat l'excès de ions Cu^{2+} avec une solution de complexon III 0,05 m, en présence du murexide comme indicateur.

La méthode est applicable aussi à d'autres dérivés barbituriques, car elle est facile à effectuer et fournit de bons résultats.

SUMMARY

The authors have developed a complexonometric method for the determination of veronal.

The veronal sample is precipitated with an excess of ammoniacal copper sulphate + pyridine, to form a complex — $Cu_2(C_5H_5N)_4$ (Barbit.)$_2$, hard to dissolve. The latter is left to rest for a few minutes, then after shaking it several times the precipitate is separated by filtration and the excess Cu^{2+} ions are titered with 0.05 M complexon III solution in the presence of murexide as indicator.

The method may also be applied to other barbiturates as it is readily applied and yields good results.

ZUSAMMENFASSUNG

Vorteile. Verff. erarbeiten ein komplexonometrisches Verfahren zur mengenmäßigen Bestimmung von Veronal.

Eine Veronalprobe wird durch einen Überschuß von ammoniakalischem Kupfersulfat + Pyridin zur Ausfällung gebracht, woraus eine schwer lösliche Verbindung mit der Formel $Cu_2(C_5H_5N)_4$ (Barbit.)$_2$ entsteht. Man läßt es einige Minuten ruhig stehen, während dem man es mehrere Male aufschüttelt, worauf der Niederschlag durch Filtrieren abgeschieden und im Filtrat der Überschluß an Cu^{2+}-Ionen mit einer Komplexon III-Lösung 0,05 m in Gegenwart von Murexid als Indikator titriert wird.

Das Verfahren kann auch bei anderen Barbitursäurederivaten angewendet werden, da es leicht ausführbar ist und gute Resultate ergibt.

REFERAT

CONTRIBUŢII LA CERCETAREA STABILITĂŢII TINCTURII DE IPECA, **P. Rózsa,** Acta pharm. hung., 1961, XXXI, 3, 97—105

S-a cercetat pe numeroase mostre de tinctură de ipeca schimbarea conţinutului în alcaloizi. Pe aceste mostre, conservate în feluri diferite, s-au determinat periodic bazele volatile, alcaloizii totali şi alcaloizii depozitului din tinctură.

Determinarea a fost executată în modul următor:

O parte din tinctura cercetată a fost alcalinizată într-un balon de distilare cu NaOH 0,1 n (hîrtie de turnesol). S-au distilat bazele volatile împreună cu alcoolul, după o acidulare în exces cu acid 0,02 n. Excesul de acid a fost retitrat cu un alcal 0,02 n.

Din reziduul apos, alcoolul a fost îndepărtat prin fierbere, în prezenţa acidului sulfuric; după adăugare de 50 ml eter şi 10—12 picături soluţie amoniac 10%, s-a agitat timp de 30 de minute. Apa a fost reţinută cu gumă tragacanta, soluţia eterică filtrată prin sulfat de sodiu anhidru, iar conţinutul în alcaloizi totali titrat în prezenţa roşului de metil.

Determinarea alcaloizilor reţinuţi prin adsorbţie a fost executată astfel că, după titrarea alcaloizilor din tinctura limpede, din depozitul tincturii s-au solubilizat, prin adăugare de acid clorhidric.

În tinctura limpede, eventualii compuşi ai alcaloizilor de tipul eterilor, care ar putea lua naştere prin funcţiile hidroxilfenolice, au fost determinaţi în mod asemănător. Din cercetările efectuate au reieşit următoarele:

— O parte din alcaloizi este adsorbită de depozit.

— Cantitatea bazelor volatile nu se schimbă în timpul depozitării, deoarece ele se extrag din drog şi nu iau naştere în tinctură.

— Alcaloizii cu funcţii fenolice nu se leagă eteric, precum a stabilit şi Büchi.

— Degradarea alcaloizilor a fost cea mai mare în acele tincturi care au fost conservate în sticle incolore, umplute pe jumătate şi expuse la lumină.

— Diminuarea cantităţilor de alcaloizi a fost şi mai accentuată la acele tincturi, prin care a fost trecut un curent de aer.

— Conform cercetărilor este de dorit ca tincturile să fie conservate în sticle umplute, colorate în brun, iar cantitatea de alcaloizi să fie controlată la fiecare şase luni.

A. Schweiger

Studiu comparativ al metodelor pentru dozarea nicotinei aplicate în toxicologie

Prof. N. Ioanid, farm. dr. Gh. Borş, farm. dr. I. Popa, farm. L. Armăşescu, farm. T. Stan
Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie al Facultăţii de Farmacie, Bucureşti

Pentru combaterea dăunătorilor în agricultură, astăzi se folosesc pe scară largă numeroase pesticide, printre care un loc însemnat îl ocupă nicotina. Materia primă este constituită din soluţii concentrate de nicotină, care se diluează înainte de întrebuinţare.

Majoritatea intoxicaţiilor cu nicotină sînt de natură accidentală şi ele se datoresc confuziilor, manipulării imprudente a soluţiilor (lipsa unui instructaj de protecţie individuală) etc.

În această lucrare prezentăm un caz mortal de intoxicaţie accidentală cu nicotină, stabilind repartiţia ei în diversele organe şi studiind comparativ metodele de dozare aplicate în chimia judiciară.

M. G., în vîrstă de 54 de ani, salariat la o pepinieră, întorcîndu-se spre casă în stare de ebrietate, cumpără o sticlă de vin roşu, consumă din ea jumătate şi pune sticla într-un dulap. Dimineaţa, din greşeală, ia din acelaşi dulap o sticlă conţinînd o soluţie insecticidă (nicotox) colorată în roşu-chihlimbariu. Sticla fusese pusă în dulap cu cîteva zile mai înainte, în vederea distrugerii insectelor.

După cîteva înghiţituri, victima începe să se vaiete, cere apă, cade şi, după cîteva convulsii, moare (circa 15 minute de la ingerarea soluţiei). Din gură s-a scurs o spună roşietică. De la anturaj nu s-au putut obţine alte date asupra simptomelor.

Pentru examenul toxicologic, s-a trimis sticla corp delict conţinînd soluţia din care a consumat victima, precum şi organe cadaverice.

★

Pentru izolarea nicotinei din viscere s-a practicat antrenarea cu vapori de apă, deoarece prin acest procedeu se obţin rezultate mai bune (5), decît prin metoda clasică de extracţie a toxicilor de natură organică (Stas-Otto-Ogier).

În acest scop, organele mărunt divizate şi puternic alcalinizate cu hidroxid de sodiu şi adăugare de clorură de sodiu au fost supuse antrenării cu vapori de apă, pînă ce o picătură din distilat, pusă pe o lamă şi acidulată cu acid clorhidric, privită la microscop, nu mai precipită cu reactivii generali ai alcaloizilor (acid fosfomolibdic 1/40 000; reactiv Dragendorff 1/40 000; reactiv Mayer-Valser 1/25 000; acid silicowolframic 1/20 000 etc.)

Distilatul este epuizat apoi în cîteva rînduri cu eter etilic şi soluţiile eterice se evaporă. În reziduu, nicotina a fost identificată prin reacţia microcristalografică Gornîi (4). (Se evaporă pe lama de microscop o picătură din soluţia extractivă şi se amestecă cu o picătură de soluţie iodură de

bismut și iodură de potasiu. Examinată la microscop, se observă aglomerate cristaline de culoare portocalie închisă. Reacția este sensibilă pentru 1 microgram de nicotină.)

Pentru dozarea nicotinei, reziduurile s-au dizolvat în etanol. Pentru fiecare organ în parte s-a obținut în final 100 ml soluție alcoolică, în care nicotina rezistă mai bine acțiunii aerului și luminii.

În vederea dozării nicotinei, soluțiile de analizat au fost împărțite în trei porțiuni, rezervîndu-se pentru metoda colorimetrică 10 ml soluție.

În vederea dozării, gravimetric și titrimetric, soluțiilor alcoolice li s-a adăugat acid clorhidric diluat și s-au evaporat pentru îndepărtarea solventului. Reziduul apos s-a diluat cu apă distilată și s-a împărțit în două porțiuni, pentru a servi la determinările de mai jos.

A. *Metoda gravimetrică.* Se precipită alcaloidul cu soluție 5% acid silicowolframic, care conține 1/100 HCl. După un repaus de 4 ore, precipitatul de silicowolframat de nicotină $2\ C_{10}H_{14}N_2 .\ 2\ H_2O.\ SiO_2 .\ 12\ WO_3 + n\ H_2O$ se separă, se spală cu apă acidulată, se usucă și se calcinează. Greutatea reziduului dă cantitatea de nicotină conținută în proba de analizat.

$1\ g\ SiO_2 .12\ WO_3 = 0{,}1139\ g\ C_{10}H_{14}N_2$ (2).

B. *Dozarea volumetrică.* Pentru dozarea volumetrică a nicotinei am aplicat metoda Bertrand și Javillier (1).

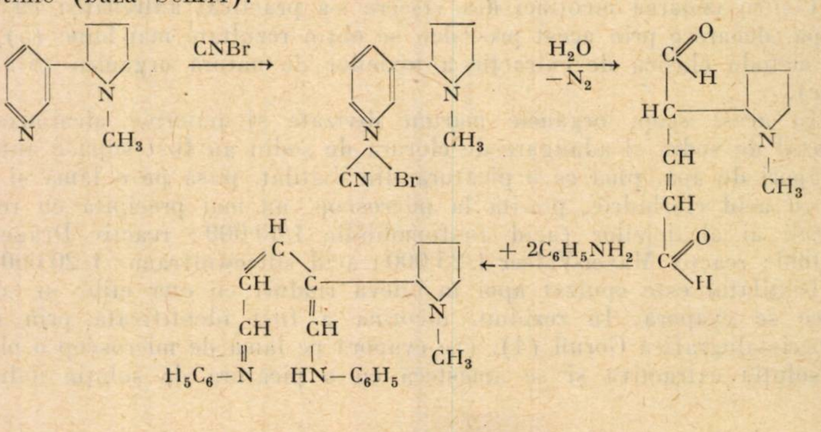
Nicotina se precipită cu acid silicowolframic 5% acidulat cu 1/100 HCl. Precipitatul se centrifughează, se spală de 2—3 ori cu apă distilată, după care se aduce cantitativ, într-un balon de 250 ml cu fund rotund, se adaugă 10 g oxid de magneziu calcinat și se supune antrenării cu vapori de apă. Operația este terminată cînd o picătură din distilat, adusă pe o lamă de sticlă, nu mai precipită cu reactivii generali ai alcaloizilor.

Distilatul, conținînd nicotina liberă, este titrat cu acid sulfuric 3,024/1000 (0,06166 N), în prezența alizarinei S ca indicator (viraj de la violet la galben).

$1\ ml\ H_2SO_4\ 3{,}024/1000 = 0{,}014\ C_{10}H_{14}N_2$.

C. *Dozarea colorimetrică.* Pentru dozarea nicotinei am aplicat metoda Kulicov și Krestovosdvigenskaia (7) pentru determinarea piridinei și care are la bază reacția König (6).

Reacția König se bazează pe adiția bromurei de cianogen la azotul nucleului piridinic, urmată de desfacerea ciclului cu eliminare de azot și formarea aldehidei glutaconice. Aldehida glutaconică reacționează cu o amină primară, în cazul nostru anilina, pentru a da o dianilidă, colorant azometinic (bază Schiff):



O cantitate determinată din soluția alcoolică de nicotină se aduce într-un balon cotat de 50 ml, se adaugă 1 ml soluție de bromură de cianogen (BrCN) în alcool izoamilic și, după un repaus de cîteva minute, se adiționează 1 ml soluție alcoolică de anilină 3% și 2 g clorură de amoniu, după care se completează cu etanol la semn. Rezultă o colorație galbenă-portocalie, a cărei intensitate este proporțională cu cantitatea de nicotină.

După o oră se citește extincția soluției la fotometrul F.C.T.1 (tip I.O.R.), utilizînd cuva de 2 cm și filtrul albastru.

Pentru trasarea curbei de absorbție s-a folosit un domeniu de concentrații de la 0,1 la 1,2 mg nicotină pură (proaspăt distilată în vid și lipsită de apă).

Prepararea soluției de bromură de cianogen s-a făcut după cum urmează : la 120 g apă distilată, răcită în baia de gheață, se adaugă 5 g brom și se tratează cu soluție 10% cianură de potasiu, pînă la decolorarea amestecului. Bromura de cianogen formată se extrage cu 50 ml alcool izoamilic purificat (lipsit de baze piridinice). Pentru îndepărtarea bazelor piridinice, eventual conținute în alcoolul izoamilic, acesta se agită cu acid sulfuric 5% (200 ml pentru 1 000 ml alcool), se separă și se spală cu apă, pînă ce apele de spălare nu mai au reacție acidă. Se izolează și se distilează, culegîndu-se fracțiunea 128—132°.

În locul anilinei, alți autori folosesc β-naftilamina sau benzidina (3).

Noi am folosit metoda Kulicov și Krestovosdvigenskaia, pentru faptul că baza Schiff formată este stabilă într-un mediu tamponat cu clorură de amoniu.

Vitamina PP, care este una dintre substanțele normale existente în organism, nu interferează în aplicarea reacției König, deoarece aceasta nu este antrenată cu vaporii de apă.

Rezultatele obținute de noi, prin aplicarea celor trei metode de dozare, sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Organe și umori	Cantitatea luată în lucru g	Mg nicotină găsite la 100 g material de analizat		
			Metoda gravimetrică	Metoda volumetrică	Metoda colorimetrică
1	Conținut stomacal	80	568,5	560,0	571,5
2	Stomac (spălat)	120	188,9	188,0	190,5
3	Intestine	200	8,9	9,1	9,145
4	Rinichi	150	9,6	9,6	9,833
5	Plămîni	200	80,1	80,3	81,85
6	Ficat	200	23,83	23,5	24,19
7	Creier	300	1,6	1,6	1,868
8	Splină	120	4,9	5,0	4,179
9	Sînge	100	4,9	5,0	5,310
10	Inimă	80	3,7	3,8	3,872

Făcîndu-se dozarea alcoolului din sînge, s-a constatat că în momentul morții acesta mai conținea încă 0,85 g‰ alcool.

Concluzii

Din cele arătate mai sus se desprind următoarele:

1. Aplicarea comparativă a celor trei metode, gravimetrică, titrimetrică și colorimetrică, pentru dozarea nicotinei, a arătat că rezultatele obținute sînt comparabile. Diferențele în minus, obținute prin metodele gravimetrică și titrimetrică, față de cea colorimetrică, se explică prin efectuarea unor operații în plus.

2. În viscere, în afară de conținutul stomacal și stomac, unde se găsesc cantitățile cele mai mari de toxic, nicotina se găsește repartizată, în ordine descrescîndă, în următoarele organe: plămîni, ficat, rinichi, intestine etc., cantitatea cea mai mică găsindu-se în creier.

3. În general moartea producîndu-se în cîteva minute, intoxicația cu nicotină are evoluție rapidă, datorită faptului că doza mortală este mică (0,05—0,06 g nicotină).

4. Faptul că victima se găsea încă sub influența alcoolului, avînd un conținut de 0,85 g‰ alcool în sînge, acesta a ajutat, cu toată probabilitatea, la absorbția nicotinei în organism.

BIBLIOGRAFIE

1. BERTRAND G. și JAVILLIER M. — *Ann. chim. anal.*, 1911, p. 251.
2. DOURIS R. — Toxicologie moderne, Ed. Vigot Fr., Paris, 1951, ed. a II-a, p. 351.
3. FABRE R. și TRUHAUT E. — Précis de Toxicologie, vol. II, Ed. D'Enseign. Sup., Paris, 1961, p. 407.
4. GORNÎI A. I. — *Farmacia*, 1939, nr. 2—3, p. 19 (U.R.S.S.).
5. IOANID N. și BORȘ GH. — *Farmacia (București)*, 1959, nr. 6, p. 495—497.
6. KÖNIG W. — *J. pr. Chem.*, 1904, vol. 2, nr. 69, p. 105; 1904, nr. 70, p. 19; 1911, nr. 83, p. 325.
7. KULIKOV J. W. și KRESTOVOSDVIGENSKAIA T. N. — *Z. anal. Chem.*, 1930, nr. 79, p. 452.

Articol intrat în redacție la 14.XII.1961.

Indicele de clasificare: 615.783.22—099:63

Studiul calității uleiului de floarea soarelui folosit pentru soluții injectabile uleioase

(Nota I)

Prof. V. Ciocănelea, farm. Elena Roșu, farm. A. Rub-Saidac, farm. I. Bugrariu, farm. A. Popovici, farm. V. Filipaș

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică al Facultății de farmacie, Cluj

În preparatele injectabile uleioase înfiolate se produc uneori anumite schimbări care se manifestă prin apariția unor formațiuni solide și care apar fie sub formă de depozite sau suspensie fină, fie sub formă de pelicule sau particule aderente de peretele sticlei, numite în mod generic impurități mecanice.

Aceste schimbări apar uneori chiar în timpul procesului tehnologic de înfiolare, fiolele necorespunzătoare fiind îndepărtate, sau apar după un timp mai mult sau mai puțin îndelungat de stocare. Obiectivele principale ale studiului de față sînt: identificarea naturii acestor formațiuni, cercetarea factorilor care determină apariția lor, precum și posibilitățile de evitare a formării lor.

În urmărirea acestor obiective am ajuns la concluzia că schimbările care se produc se datoresc unui proces complex, care este legat de calitatea uleiului, de calitatea sticlei de fiole, de natura substanței înfiolate și de procesul tehnologic de înfiolare.

Pentru soluții injectabile se folosesc diferite uleiuri de natură vegetală: de măsline, piersici, floarea soarelui. Majoritatea farmacopeelor preferă să folosească uleiuri în compoziția cărora predomină gliceridele acizilor grași nesaturați cu un număr cît mai redus de duble legături, deoarece stabilitatea chimică este cu atît mai mare, cu cît prezența dublelor legături este mai redusă. Din acest punct de vedere, dintre uleiurile folosite în general în scop injectabil uleiul de măsline corespunde mai bine, el conținînd: 70—84% acid oleic, o singură dublă legătură și numai 4—12% acid linolic cu 2 duble legături, motiv pentru care majoritatea farmacopeelor îl folosesc pentru prepararea soluțiilor injectabile uleioase (germană, franceză, internațională, britanică, elvețiană, belgiană, suedeză, americană).

Compoziția uleiului de piersici este asemănătoare cu cea a uleiului de măsline, fiind constituit într-o mare proporție de acid oleic. Acest ulei se obține din semințele de piersici și este oficializat în F. Sov. IX, pentru soluții injectabile.

Uleiul de floarea soarelui folosit de F. R. VII, Ph. Hung. a V-a și Ph. Bs., prezintă dezavantajul, față de uleiurile amintite, că în compoziția

sa predomină acidul linolic, cu două duble legături și anume 55—65 % și numai 33—36 % acid oleic. Astfel, legat de acest conținut mare de acid linolic, uleiul de floarea soarelui prezintă o stabilitate chimică mult mai redusă (ulei semisicativ).

Alături de acizii grași nesaturați amintiți, uleiurile mai conțin și proporții diferite de acizi grași saturați: acid stearic și palmitic, care, dependent de proporția lor, conferă uleiurilor o vîscozitate mai mică sau mai mare și în același timp proprietatea de a se tulbura la frig, separîndu-se treptat, datorită punctului lor de topire ridicat (ulei de măsline și piersici circa 15 %, ulei de floarea soarelui 6 %).

În afară de gliceridele acizilor amintiți, în compoziția uleiurilor se mai găsesc și o serie de alte componente și anume: acizi grași liberi, cantități mici de alcooli ciclici liberi sau legați de acizi grași ca esteri (fitosterine, ceruri), fosfatide, hidrați de carbon, materii colorante, rășini, substanțe mirositoare, proteine, vitamine, enzime.

Aceste substanțe formează cu uleiul fie dispersii moleculare, fie coloidale, cu stabilitate diferită și care, în anumite condiții, se separă din soluție și uneori se redizolvă.

În aceste substanțe sînt mai bogate semințele oleaginoase și respectiv uleiurile obținute din aceste semințe, spre deosebire de uleiurile obținute din pericarpul fructelor oleaginoase, cum este de exemplu uleiul de măsline, un motiv în plus pentru care este preferat pentru soluțiile injectabile uleioase.

Din punct de vedere farmaceutic această categorie de componente, deși reprezintă un procent destul de mic (1—2), constituie impurități.

În uleiuri mai pot apărea și alte impurități, datorită unor procese chimice și biochimice de descompunere a componentelor sale și în special a gliceridelor provenite de la acizii grași cu duble legături.

Sub influența aerului, luminii, temperaturii, umezelii și microorganismelor pot avea loc fenomene de hidroliză, oxidare, polimerizare, seificare etc.

Descompunerea grăsimilor este un proces destul de complicat, în urma căruia iau naștere o serie de produși de descompunere, care modifică simțitor calitatea lor.

Se știe că scăderea calității uleiurilor, și în general a grăsimilor, se datorește în primul rînd rîncezirii oxidative. O dată cu oxidarea grăsimilor, la temperaturi ridicate, poate avea loc și polimerizarea lor, însoțită de formarea unor produși, care de asemenea înrăutățesc calitatea grăsimilor. Astfel, un ulei care a suferit asemenea transformări va avea o aciditate ridicată, un conținut mare de acizi oxidați, de peroxizi și polimeri, precum și o serie de alți produși de descompunere; toate aceste fenomene se manifestă prin schimbarea gustului, mirosului, culorii, consistenței, prin apariția unor tulburări, depozite, pelicule. Aceste schimbări, în funcție de factorii care le provoacă și de starea de alterare, pot interveni atît parțial, cît și concomitent.

În ceea ce privește proveniența impurităților, care pot fi prezente în general în uleiuri, indiferent de natura lor, ele pot proveni nu numai în urma descompunerii gliceridelor, ci și din substanțele străine care se găsesc alături de gliceride, în țesuturile grase: albumide, mucilagii, ceruri, sterine, fosfatide etc. Aceste substanțe străine ajung în uleiul rafinat fie ca atare, în cantități mai mari sau mai mici, fie ca produși de descompunere ai lor,

care iau naștere în timpul procesului tehnologic sau în timpul conservării uleiului.

Obiectivul inițial al lucrării a fost să stabilim natura și proveniența formațiunilor, care apar în fiolele uleioase de sintofolină.

De la început ne-am pus întrebarea dacă particulele care se separă din soluție sub formă de suspensie sau depozite, sub forma unor pelicule sau particule aderente de pereții sticlei, se datoresc separării sintofolinei din soluția uleioasă, sau sînt de altă proveniență?

Din studiul experimental comparativ al diferitelor probe de ulei înfiolat, conținînd sau nu sintofolină, s-a observat că și în probele care nu conțin sintofolină au apărut aceleași formațiuni. De aici, am tras concluzia că aceste formațiuni nu se pot datora separării din soluție a sintofolinei cu atît mai mult cu cît ele sînt comune, în funcție de vechimea preparatelor și altor fiole indigene cu vehicul uleios (ulei camforat, sintofolină, progesteron, testosteron).

Pe baza acestor constatări experimentale, ne-am propus să facem un studiu asupra calității uleiului de floarea-soarelui, folosit ca vehicul injectabil, precum și al factorilor fizico-chimici, care ar putea să provoace schimbări în calitatea uleiului. În acest scop s-a urmărit comportarea a 7 sorturi de ulei, mai mult sau mai puțin rafinate sau nepurificate și anume:

1. Ulei alimentar vechi, stocat timp de 2 ani, avînd un aspect foarte tulbure și un depozit abundent (provenit de la Fabrica de ulei din Cluj), cu 1,76% acizi liberi.

2. Ulei alimentar, proaspăt (provenit de la Fabrica de ulei din Cluj), purificat pentru injecții prin vinterizare la +5° și prin neutralizare, folosit de Fabrica „Terapia" pentru soluții injectabile uleioase (0,10% acizi liberi).

3. Ulei alimentar proaspăt cu aspect slab tulbure, furnizat de Fabrica de ulei din Oradea, care inițial a fost clarificat și decolorat prin vinterizare la +5° și adsorbție cu pămînt decolorant argilos (0,10—0,11% acizi liberi).

4. Același ca mai sus, dar repurificat, pentru injecții prin revinterizare la +5° („Terapia").

5. Același ca la nr. 4, dar revinterizat la 0°.

6. Același ca la nr. 4, clarificat și decolorat cu bentonită 6%.

7. Același ca la nr. 4, dar decolorat cu cărbune animal 3%.

Aceste sorturi de ulei, mai mult sau mai puțin purificate, au fost supuse îmbătrînirii, în condiții diferite: sub 0° pînă la —15°, la 20°, la lumină, la 20°, la întuneric, la termostat la 37°, la 50°, la bec de 100 wați, la raze ultraviolete, la umezeală.

S-a constatat că în toate sorturile de ulei, sub 0°, apar depozite, care, în funcție de gradul de puritate a uleiului, sînt mai mult sau mai puțin abundente. Sorturile mai puțin purificate au prezentat o tulburare pronunțată și gelificarea depozitului.

Se știe că în general uleiurile, pentru a rezista la frig, se supun operației de vinterizare sau polisare (răcire la +5° și filtrare la aceeași temperatură). Prin această operație pot fi îndepărtate parțial gliceridele cu punct de topire ridicat (demargarinizare), precum și ceridele, care constituie una din impuritățile caracteristice uleiului romînesc de floarea soarelui.

Aceste sorturi de ulei care au fost menținute sub 0°, aduse la temperatura camerei, s-au limpezit mai mult sau mai puțin, în funcție de gradul de puritate. Cele care au fost vinterizate și revinterizate au căpătat un aspect mai limpede. Cu timpul s-a observat din nou apariția de depozite sau

opalescență; probabil că, în anumite condiții, substanțele dizolvate coloidal își modifică starea de dispersie.

În etapa următoare s-a trecut la înfiolarea a trei sorturi de ulei, care ni s-au părut cele mai corespunzătoare și anume: ulei provenit de la Fabrica de ulei din Oradea și pregătit pentru injecții prin revinterizare la Fabrica „Terapia" din Cluj (sortul nr. 4), același ulei revinterizat de noi la 0° (sortul nr. 5) și ultimul, identic cu cel anterior, însă clarificat și decolorat cu bentonită 6% (sortul nr. 6). Paralel s-a înfiolat și soluție uleioasă de

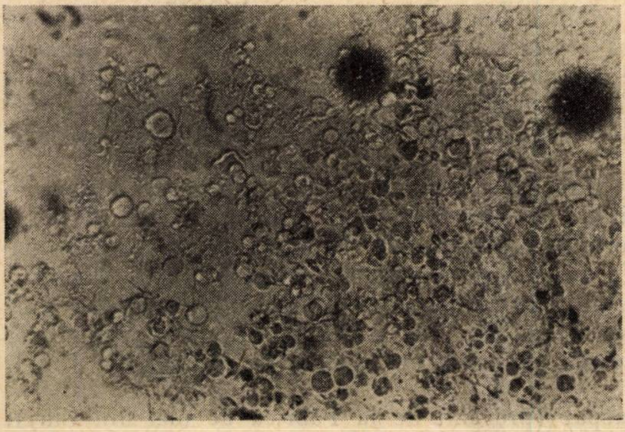


Fig. 1. — Depozit de pe fundul fiolei de sintofolină, după îndepărtarea prin aspirare a soluției. Formațiuni sferice: micele de săpun de sodiu. Cristale: „stea de mare", „arici", aciculare sau diferite forme și fragmente de cristale: ceruri, sterine, gliceride cu punct de topire ridicat, acizi grași etc.

sintofolină, folosind ca vehicul sorturile de ulei menționate mai sus. Înfiolarea s-a făcut cu scopul de a ne pune în condițiile reale ale soluțiilor injectabile uleioase în fiole, precum și în scopul de a urmări dacă peretele sticlei de fiole nu ar avea și el un rol important în apariția formațiunilor insolubile.

S-au folosit fiole de la Fabrica de sticlă din Turda, care s-au pregătit în condiții diferite:

— fiole nespălate, tăiate și sterilizate la 260°, timp de două ore și jumătate (procedeul Fabricii „Terapia");

— fiole spălate cu apă fierbinte, sterilizate la 160°, timp de 60 de minute;

— fiole spălate și supuse unei activări prin șoc termic și din care nu s-a mai îndepărtat alcalinitatea prin spălare ulterioară;

— fiole supuse la șoc termic și sterilizate la 160°, timp de 60 de minute.

Toate probele înfiolate au fost păstrate în condițiile normale ale stocării, pentru a se urmări comportarea lor în timp.

Paralel s-au urmărit și fiolele de sintofolină vechi de 2—3 ani (contraprobele Fabricii „Terapia"), preparate cu ulei provenit de la Fabrica de ulei din Cluj, rafinat prin procedee mai puțin avansate și nevinterizate.

Metodele de cercetare folosite pentru studiul formațiunilor au fost macroscopice, microscopice și chimice.

S-a constatat că în fiolele vechi au apărut toate formațiunile menționate. Dat fiind faptul că uleiul folosit nu era vinterizat și nici rafinarea nu era făcută în condiții optime, fiolele au prezentat depozite, suspensii, pelicule, particule aderente de pereții sticlei și mai ales la gît (vezi figurile).

Fig. 1, 2 reprezintă depozite din fiole de sintofolină vechi de 3—4 ani. Fig. 3, 4, 5, 6 constituie pelicule și formațiuni aderente de peretele fiolei de la același produs. Figura 7 reprezintă formațiuni din fiole de ulei de floarea soarelui obținute prin filtrare la 0°.

Depozitele pot fi constituite din săpunuri de K, Na, Ca, Fe, sterine coloizi îmbătrîniți (desmucilaginare incompletă); suspensiile pot fi ceruri, steride, fosfatide, gliceridele acizilor grași saturați, care au tendință de cristalizare la temperatura obișnuită (se topesc la 60°), acizi saturați liberi

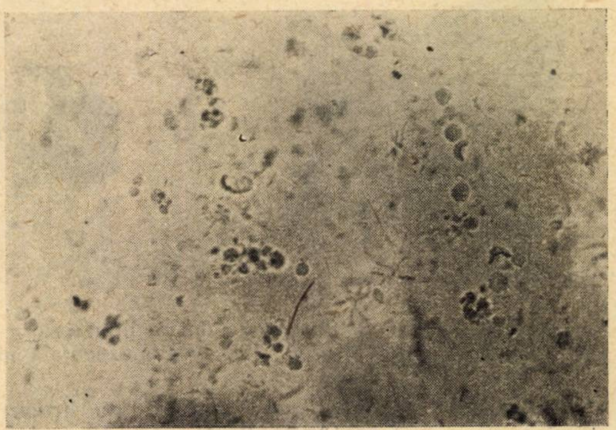


Fig. 2. — Depozitul de la fundul fiolei nu este aderent; la agitare se mobilizează ca un nor, iar la încălzire se dispersează parțial în soluția uleioasă (cristalele se redizolvă, iar formațiunile sferice rămîn aceleași).

(stearic, palmitic, precum și sterine); peliculele pot fi polimeri proveniți prin autooxidare sau oxidare catalitică (fier) a uleiului de floarea soarelui (semisicativ), care fie că sînt aderente de peretele fiolei, fie că plutesc sub forma unor micele macromoleculare lamelare; uleiurile semisicative se transformă în uleiuri sicative (pelicule), în prezența oleaților de metale (Co, Ni, Fe); particulele aderente de pereții sticlei și în special de gîtul fiolei sînt cele mai frecvente și cele mai ușor vizibile chiar și macroscopic. Formarea lor se poate datora fie sticlei sau uleiului, fie procesului tehnologic sau naturii substanței active dispersată în ulei.

La tăierea fiolelor, praful de sticlă este absorbit în interiorul fiolei, care, în cazul cînd nu se mai spală și se supune direct sterilizării la 260° timp de 2 ore și jumătate, aderă de peretele intern constituind viitoare puncte de cristalizare (suprafețe de însămînțare). De aici se vede absolut necesară spălarea fiolelor cu atît mai mult, cu cît prin această operație, bine condusă, se poate îndepărta praful de ciment sau alte impurități mecanice, existente eventual în interiorul fiolelor; ba mai mult, se impune chiar un șoc termic umed, pentru a evita coroaderea ulterioară a peretelui sticlei în contact cu soluția înfiolată.

Calitatea uleiului folosit ca vehicul poate de asemenea favoriza formarea acestor particule aderente pe peretele sticlei fie datorită prezenței în procent mai mare a gliceridelor cu punct de topire ridicat, fie datorită prezenței de polimeri sau săpunuri, care aderă și care la rîndul lor pot deveni și ele puncte de cristalizare.

Tot puncte de cristalizare pot deveni și urmele de ulei care au udat gîtul fiolei la umplere și care, la închiderea la flacără (700—800°), se polimerizează sau se carbonizează pe pereți, devenind aderente sticlei.

În ceea ce privește influența substanței active, am putut observa macroscopic că, cu cît aceasta are o structură mai complexă și greutate moleculară mai mare, cu atît adsorbția pe suprafețele amintite (puncte de cristalizare) este mai evidentă ; astfel, dacă se urmăresc substanțele liposolubile, injectabile în fiole, la camfor, fenomenul formării de pelicule nu este perceptibil, pe cînd la steroizi se observă cu ochiul liber pelicule îngroșate, care, fie că aderă, fie că plutesc.

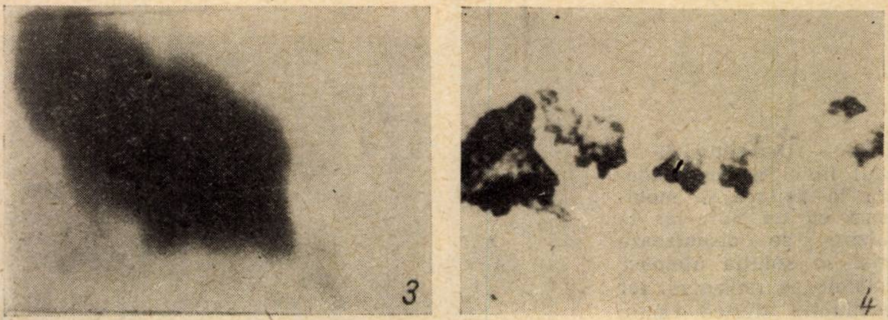


Fig. 3 și 4. — Pelicule raclate de pe gîtul intern al fiolei, după îndepărtarea uleiului (polimerizare). Fig. 4 este executată la microscopul electronic.

Bănuind prezența unor metale, s-a trecut la cercetarea lor pe cale chimică. S-a pus în evidență K, Na, Ca, Fe, care desigur că în ulei se găsesc sub formă de săpunuri dispersate și care se orientează la suprafețe (capilar active).

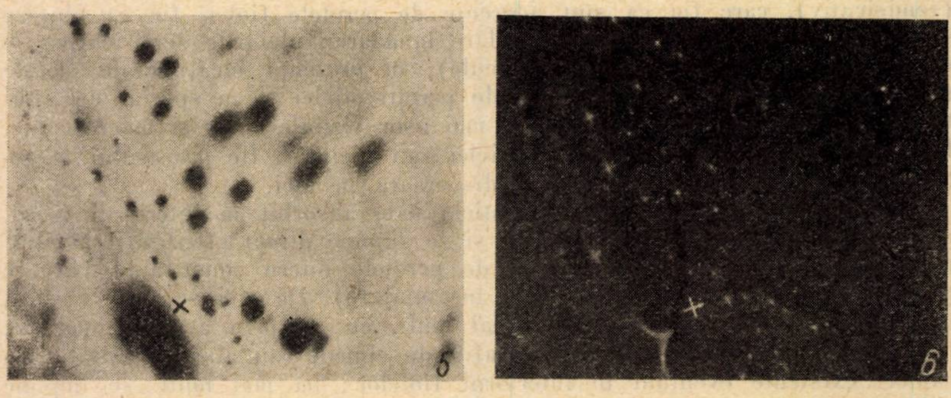


Fig. 5 și 6. — Formațiuni aderente pe peretele intern al gîtului fiolei. Proeminențe conice întunecate *(fig. 6.* — condensatorul microscopului deschis) sau luminoase *(fig. 7.* — condensatorul microscopului închis).

Langmuir și colaboratorii săi au reușit să transpună pelicule condensate de palmitat de calciu și pe suprafețe solide, pe sticle și anume ei au stabilit că primul strat se așează la fel ca și pe apă, adică îndreptat cu capul polar spre sticlă. O astfel de suprafață este udată de ulei. Al doilea strat se orientează în sens opus : catenele parafinice spre sticlă, iar capetele polare spre exterior. Această alternare poate fi repetată ajungîndu-se

la straturi de diferite grosimi dependente de concentrația în aceste impurități a uleiului.

Cunoscut fiind faptul că fierul, chiar în urme, poate cataliza autooxidarea în prezența luminii, căldurii și a aerului, este de înțeles că în fiolele preparate cu ulei, în care fierul este prezent, și care au fost și carbonizate la închidere, apar astfel de pelicule, care cresc în timp. Acest fapt pledează pentru explicarea de ce în unele fiole vechi apar din abundență pe suprafața liberă a gîtului fiolei astfel de particule, identificate de noi macroscopic, la microscop și microscopul electronic ca pelicule, care au fost de altfel desprinse și fotografiate.

Aceste pelicule insolubile (ulei sicativizat) se lasă udate de către ulei, fapt care explică de ce, la agitarea fiolei, gîtul apare din nou liber de particulele menționate; după un nou repaus de cîteva ore, ele reapar.

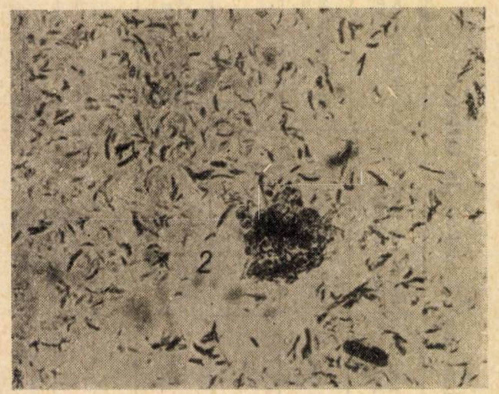


Fig. 7. — Se observă numeroase cristale „aciculare" de diferite forme *(1)* și formațiuni lamelare galbene *(2)* (polimerizare micele).

Urmărind probele înfiolate de noi, am putut constata că deși s-a folosit ulei revinterizat, cu indice de aciditate scăzut și fiole supuse la șoc termic umed, s-a observat că totuși, după un timp începînd de la 6 luni, au început să apară, în unele fiole, o serie de formațiuni insolubile, bineînțeles mai rare și la un număr mai mic de fiole.

Deoarece, așa cum am amintit de altfel, pentru soluții injectabile uleioase nu se folosesc fiole speciale cu gît larg, devine inevitabilă, la umplere, ungerea gîtului fiolei, iar la închidere, carbonizarea, motiv pentru care și noi ne-am propus să urmărim paralel comportarea uleiului și a soluției uleioase de sintofolină, în fiole unse și neunse pe gît la umplere. Comportarea după 8 luni a acestor probe se poate urmări în tabelul alăturat (tabelul I).

Dependent de sortul de ulei și de procedeul tehnic de înfiolare (spălarea, umplerea, închiderea fiolelor), formațiunile insolubile sînt mai intense la fiolele nespălate, carbonizate și la uleiul mai bogat în fier (tratat cu bentonită).

La microscop apar în mod constant formațiuni galbene, lamelare (presupus săpun de fier sau polimer), ale căror număr și mărime cresc cu conținutul în fier, cu timpul și dependent și de alți factori.

Am crezut că toate acestea pot fi îndepărtate prin folosirea unui ulei rafinat și vinterizat în trepte, prin aplicarea unui proces tehnologic la înfiolare cît mai minuțios și adecvat, însă datele experimentale au infirmat cele scontate de noi, fapt care ne-a făcut să tragem concluzia că problema uleiului injectabil este foarte complexă și îmbracă foarte multe aspecte depinzînd de foarte mulți factori, greu de stăpînit din punct de vedere farmaceutic: materia primă, procesul tehnologic industrial de obținere a

Tabelul 1

Situaţia fiolelor cu ulei şi cu soluţie de sintofolină după 8 luni de la înfiolare

	Ulei de la Oradea revinterizat la Fabrica de medicamente „Terapia" Cluj (*pro injectione*)				Acelaşi ulei revinterizat şi de noi la 0° apoi sterilizat la 160° 30 de minute				Acelaşi ulei revinterizat la 0° şi decolorat cu 6% bentonită			
Controlul chimic al cenuşei	Prezenţa metalelor: Na, K: (urme); Ca: (pozitiv) Fe: (slab pozitiv); Al: (absent)								Prezente aceleaşi metale, cu observaţia că în acest ulei Fe este pozitiv			
	Ulei		Ulei cu sintofolină 1%		Ulei		Ulei cu sintofolină 1%		Ulei		Ulei cu sintofolină 1%	
Fiole	Neunse pe gît	Unse pe gît	Neunse pe gît	Unse pe gît	Neunse pe gît	Unse pe gît	Neunse pe gît	Unse pe gît	Neunse pe gît	Unse pe gît	Neunse pe gît	Unse pe gît
Tăiate, nespălate, sterilizate la 260°, două ore şi jumătate	−+	++	−+	++	−+	−+	−	−+	+	++	+	++
Tăiate, spălate, activate prin şoc termic, sterilizate la 160°, 60 de minute	+	++	++	++	+	+	+	+	++	+++	++	+++
Tăiate, spălate cu apă fierbinte, sterilizate la 160°, 60 de minute	−+	+	−+	+	−−+	−+	−	−−+	+	++	+	++
Tăiate, spălate, dezalcalinizate, apoi spălate, sterilizate la 160°, 60 de minute	−	−+	−	−+	−	−	−	−	+	+	+	+
Control microscopic, formaţiuni galbene în suspensie	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++

Legenda:
+ = pozitivă prezenţa formaţiunilor pe gîtul fiolei.
++ = intensitatea prezenţei formaţiunilor.
− = absenţa formaţiunilor de pe gîtul fiolelor.
−+ = prezenţa, dar în mai mică măsură.
−−+ = prezenţa abia vizibilă (incipientă).

Obs. − Fiolele sînt în urmărire şi pe mai departe, dat fiind faptul că fiolele la care s-a observat totalitatea noxelor erau vechi de 2−3 ani.

uleiului, transportul, condiționarea lui, procesul tehnologic de preparare și înfiolarea soluțiilor injectabile uleioase.

Deși la noi s-a făcut în ultimul timp un salt în prepararea industrială a uleiului, prin instalarea unor mașini industriale ultramoderne la Oradea și București, care furnizează un ulei alimentar de o calitate superioară, nu s-a pus însă problema obținerii unui ulei special, folosit numai în scop injectabil.

Pentru viitor se ridică problema dacă pentru injecții se poate folosi uleiul alimentar, sau să se propună un ulei obținut prin presare la rece sau chiar să se importe ulei de măsline.

Pentru a răspunde la această întrebare, ne propunem în continuare studiul uleiului alimentar, care, pe lîngă vinterizare în trepte la temperatură mai scăzută decît +5°, cum se practică la nivelul industriei, să fie urmărit și în privința comportării sale în prezența unor antioxidanți adăugați, cunoscînd faptul că, în decursul procesului tehnologic, antioxidanții naturali pot fi distruși. De asemenea, ne propunem ca paralel să urmărim comportarea unui ulei de floarea soarelui, pe care l-am obținut prin presare la rece. Prin aceasta s-ar putea elimina prezența din ulei a unor substanțe socotite din punct de vedere farmaceutic ca impurități, care se introduc sau iau naștere în decursul procesului tehnologic industrial la preparare. Din aceste considerente, majoritatea farmacopeelor prevăd ca obținerea uleiului folosit în scop injectabil să se facă prin presarea la rece a diferitelor fructe oleaginoase (F. U.R.S.S., IX, F. Hungarica V, F. Gallica, F. Helvetica, F.R. VII).

O dată rezolvată problema uleiului, bineînțeles că o atenție deosebită trebuie acordată procesului tehnologic de înfiolare, începînd cu calitatea fiolelor, spălarea și aplicarea unui șoc termic umed, după care se recomandă o nouă spălare, umplerea cu atenție, pentru a se evita ungerea gîtului fiolei și respectiv carbonizarea la închidere. În acest sens n-ar fi lipsit de interes să se folosească fiole speciale, pentru vehicul uleios, cu gît larg.

R E F E R A T

DOZAREA BARBITURICELOR ÎN COMPRIMATE, M. **Béguin**, Pharm. Acta Helv., 1959, nr. 3, p. 146

Autorul propune o metodă de dozare a barbituricelor în comprimate. Necesită următoarele manipulări:

1. Se pulverizează și se cîntărește exact un minimum de 20 de comprimate.

2. Se triturează, cu 8—9 ml amoniac 0,5 n (barbiturații sodici) sau 2 n (acizii barbiturici și derivații de calciu), o cantitate de comprimate în pulverizate conținînd 600—900 mg medicament. Se centrifughează timp de 3 minute, cu viteza de 3 000 de ture pe minut. Se toarnă lichidul de deasupra într-un balon cotat de 50 ml. Se fac astfel 4 extracții (6 pentru ciclobarbitalul calcic).

3. După ce s-au completat lichidele extractive la volumul de 50 ml cu același solvent și s-a amestecat totul, se iau exact 25 ml, care se toarnă într-o pîlnie de separare de 100 ml. Se adaugă un exces de HCl 5 n (6,5 ml pentru amoniacul 0,5 n, 14 ml pentru amoniacul 2 n). Se extrage acidul barbituric precipitat cu cloroform (sau un amestec de cloroform și eter pentru fenobarbital).

În general ajung 3 extracții, fiecare cu cîte 25 ml solvent organic. Totuși, în cazul ciclobarbitalului calcic trebuie 4.

4. Se reunesc extractele organice, se distilează solventul; se usucă reziduul jumătate de oră la etuvă, la 103—105°; se cîntărește și calculează conținutul în acid barbituric.

Metoda nu este specifică, dar precizia sa este bună; pentru substanțele pure, fără excipient, este de ± 0,3%; pentru amestecurile de barbiturice și excipienți, comprimate sau nu, se ridică la ± 0,5%, pînă la ± 1,5%.

Amoniacul 0,5 n sau 2 n nu umflă amidonurile, ca soluțiile de hidroxid de sodiu. În afară de aceasta, nu dizolvă acidul stearic nici stearații care, în consecință, nu falsifică dozajul. Este cazul amoniacului 5 n, a cărui întrebuințare trebuie evitată.

Dacă excipientul conține carboximetilamiloză sodică, trebuie făcut la început o extracție cu alcool 15%. Extractul este evaporat la sic, reziduul dizolvat în amoniac și se termină dozajul ca în celelalte cazuri.

Carbowax-ul 6 000 poate fi eliminat agitînd soluția amoniacală de barbituric, înainte de adăugarea HCl, cu un amestec de cloroform și eter.

Dintre toți excipienții studiați, singurul a cărui eliminare nu a fost posibilă este acidul benzoic și sărurile sale. Trebuie să te mărginești a le decela în comprimate printr-o reacție calitativă aleasă convenabil. În prezența lor metoda descrisă mai sus este inaplicabilă, toate rezultatele fiind eronate; erorile pot atinge 3,6% în cazurile cele mai favorabile, 30% în cazurile mai defavorabile.

Nici un alt excipient menționat în această lucrare nu a jucat un rol perturbant.

M. Stoenescu

Identificarea, dozarea şi extragerea alantoinei din planta Echium vulgare *L.*

Conf. E. Constantinescu, farm. I. Ciulei, farm. Maria Stănescu
Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie, Bucureşti

Dintre boraginaceele din Republica Populară Romînă, o plantă puţin studiată este *Echium vulgare* L., (ochiul mîţei, ochiul veveriţei şi iarba şarpelui (1—11). Creşte prin locuri pietroase, aride, necultivate şi pe marginea drumurilor.

Echium vulgare L. este o plantă bianuală, ierbacee, prevăzută cu peri rigizi. Frunzele sesile, oblung-lanceolate, au marginea întreagă. Florile sînt reunite în cime scorpoidale axilare ; culoarea lor poate fi albastră, mai rar roşie sau albă. Tubul corolei este mai scurt ca cel al caliciului, staminele şi stilul exerte, iar fructul este format din patru nucule cu suprafaţa reticulată.

Din literatură (12—13), reiese că din partea aeriană s-au izolat un alcaloid, echiina în proporţie de 0,0017% (14) cu o acţiune asemănătoare curarei (15), colina şi un glicoalcaloid, consolidina, în proporţie de 0,0011%, cît şi produsul său de dedublare consolicina.

Într-o lucrare recentă (16) se arată prezenţa alantoinei (diureida acidului glioxilic), în partea aeriană a plantei *Symphytum officinale* L. şi se descrie metoda cu ajutorul căreia s-a obţinut acest produs în stare pură.

Cercetările efectuate în cadrul Institutului de oncologie au arătat că alantoina are acţiune asupra tumorilor de grefă (Walker şi Guerin) la şobolan.

Aceste rezultate şi apropierea sistematică dintre *Symphytum officinale* L. şi *Echium vulgare* L. ne-au determinat să cercetăm prezenţa alantoinei şi în această boraginacee.

Partea experimentală

Ca material de cercetare am folosit rădăcina şi partea aeriană înflorită de la *Echium vulgare* L., recoltate în regiunea Timişul de Jos în anul 1959 [1].

După o prealabilă curăţire a materialului recoltat am separat rădăcina de părţile aeriene, pe care, după o sortare atentă, le-am uscat la o temperatură de 50°. Rădăcina şi partea aeriană astfel condiţionate le-am folosit după o pulverizare groscioară, pentru extragerea alantoinei.

---

[1] Mulţumim tov. dr. S. Forstner pentru concursul acordat la recoltarea materialului de lucru.

Înainte de a trece la extragerea propriu-zisă, am constatat că reacția Adamkievici-Hopkins-Cole (17—19) este net pozitivă în cazul părții aeriene și mai puțin evidentă pentru rădăcină.

La 2 ml infuzie de rădăcină și tulpină se adaugă circa 0,10 g peptonă, care se trece într-o soluție printr-o ușoară încălzire. După răcirea completă se introduce cu pipeta la fundul eprubetelor cîte un volum egal de acid sulfuric concentrat. În cazul prezenței alantoinei la zona de contact a celor

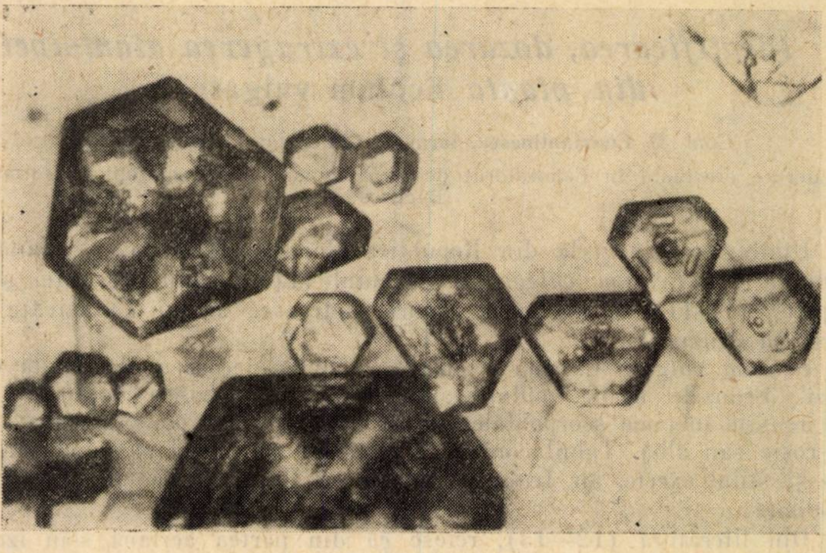


Fig. 1

două faze apare, după aproximativ 4 ore, un inel violet, culoare care cu timpul difuzează în faza apoasă.

Pentru extragerea alantoinei, am folosit procedeul dat în lucrarea citată referitor la *Symphytum officinale* L. (16).

Partea aeriană am epuizat-o la cald cu alcool metilic, în prezența oxidului de magneziu, pentru ca pH soluției extractive să fie de 6,6.

Soluția extractivă metanolică se concentrează sub presiune scăzută, pînă la extract moale. Acesta se dizolvă în cantitatea minimă de apă clocotindă. După un repaus de 24 de ore, neobservîndu-se în această soluție nici un precipitat filtrabil, se defecă cu o soluție de acetat de plumb.

După separarea precipitatului, din soluția defecată se îndepărtează excesul de plumb cu hidrogen sulfurat, iar soluția extractivă apoasă se concentrează sub presiunea scăzută, pînă la consistență siropoasă, cînd alantoina impură se depune sub formă de mameloane și granule.

Prin recristalizări din alcool etilic, am obținut alantoina sub formă de mici prisme hexagonale transparente, cu laturi oblice, care se unesc adesea sub formă de druze (fig. 1).

Din apă, alantoina cristalizează în mici cristale prismatice (fig. 2).

Identificarea acestei substanțe, am făcut-o prin punctul de topire 239—240° (identic cu cel din literatură), prin reacția Adamkievici-Hop-

kins-Cole, precum și cu punctul mixt de topire cu alantoina izolată din *Symphytum officinale* L.

Pentru a stabili cantitatea de alantoină din rădăcina, tulpina, frunzele și florile plantei *Echium vulgare* L., am aplicat metoda Jöung și Conway (20), adaptată de F. Kaczmarek și A. Walicka la fotometru Poulfrich (21). Principiul acestei metode constă în determinarea fotometrică a compusului rezultat din condensarea unei molecule de cloralhidrat de fenilhidra-

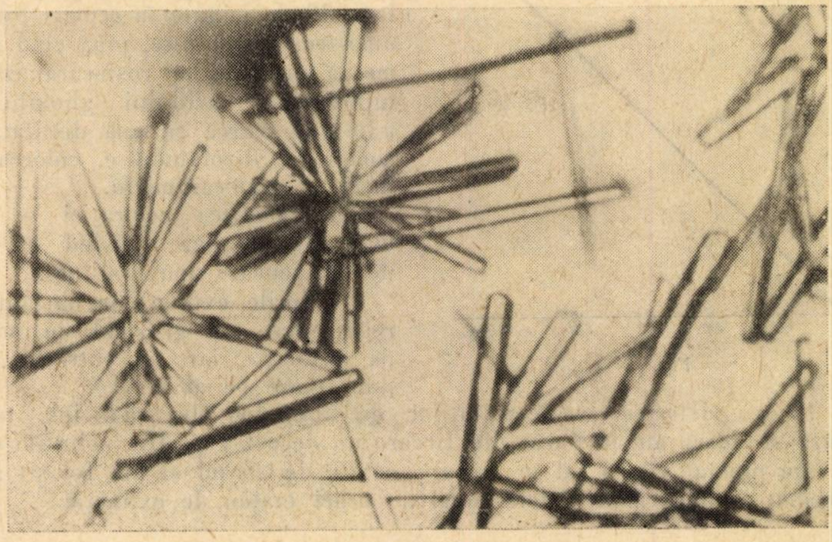


Fig. 2

zină cu o moleculă de acid glioxilic, acid rezultat din hidroliza succesivă a alantoinei (16, 17).

Determinarea curbei etalon de extincție.

Am folosit alantoina pură (p.t. = 239—240°), izolată din rădăcina plantei (7) în diluții de la 0,05—0,25—mg/25 ml, fotometrul I.O.R., I.C.T.I., filtrul S 53 cu extincție maximă (525) și cuve de 1 cm.

Am preferat alantoina vegetală în locul celei sintetice (p.t. = 233°), deoarece cercetările întreprinse pînă în prezent, în colaborare cu Institutul de oncologie, ne-au arătat că alantoina sintetică dă rezultate mai slabe în imunoterapia tumorilor de grefă la șobolani, fapt care ne-a determinat ca viitoarele cercetări în acest domeniu să fie axate numai pe alantoina vegetală sau pe derivații acesteia izolați din diverse plante.

Modul de lucru

Dintr-o soluție apoasă de alantoină 0,02%, se pipetează, în baloane cotate de 25 ml, cantitățile corespunzătoare pentru a obține concentrații de 0,05, 0,10, 0,15, 0,20 și 0,25 mg alantoină/25 ml. În fiecare din aceste baloane cotate, se adaugă 1 ml soluție de NaOH 0,5 N și se mențin 12 minute într-o baie clocotindă, timp în care se produce hidroliza completă a

alantoinei în acid alantoic. Se introduc apoi într-o baie de apă la 20°. La soluțiile răcite se adaugă atît acid clorhidric 0,5 N, pînă la normalitatea de 0,02 N și cîte 1 ml soluție de clorhidrat de fenilhidrazină 0,33 %, recent preparată. Se agită, apoi se țin 5 minute în apă clocotindă, după care se lasă 15—30 de minute într-un vas cu gheață pînă la congelare. După acest timp se adaugă 3 ml acid clorhidric 0,5 N și 1 ml soluție de fericianură de potasiu 1,67 % recent preparată. Se lasă 30 de minute în repaus tot acest amestec, agitîndu-se, pînă cînd se formează un precipitat roșu-cărămiziu (fenilhidrazona acidului glioxilic). Se aduce la marcă cu apă distilată cînd compusul, dizolvîndu-se, colorează soluția în roșu-cărămiziu.

Intensitatea colorației se determină fotometric, folosind ca lichid de compensare apa distilată.

Valorile extincțiilor obținute sînt reprezentate în graficul de mai jos pe ordonată, iar concentrațiile corespunzătoare pe abscisă.

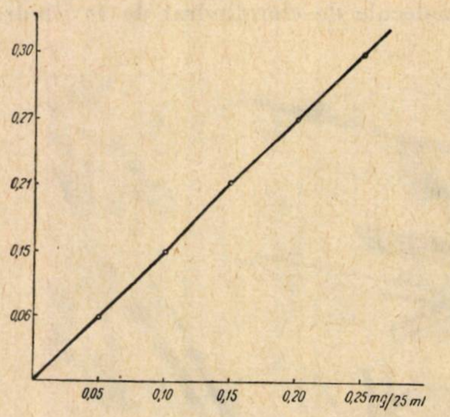


Fig. 3

Pentru determinarea cantităților de alantoină din rădăcină, tulpină, frunză și floare am preparat din fiecare un decoct 1 %. Din soluțiile extractive am pipetat cîte 1 ml în baloane cotate de 25 ml și am folosit același procedeu, indicat pentru determinarea curbei etalon de extincție.

Concluzii

I. Am izolat din partea aeriană a plantei *Echium vulgare* L. alantoină pură cu punctul de topire 239—240°.

II. Folosind metoda fotometrică Cazmarek și Walicka, am constatat că alantoina, în stadiul de înflorire a plantei, se află repartizată astfel: rădăcina 1,18 g %, tulpina 1,07 g %, frunza 1,28 g % și floarea 1,42 g %.

III. Prezența alantoinei în planta *Echium vulgare* L. confirmă apropierea sistematică a acesteia de *Symphytum officinale* L.

BIBLIOGRAFIE

1. PRODAN I. — Flora pentru determinarea și descrierea plantelor care cresc în Romînia, Ed. Cartea Romînească, S. A. Cluj, 1923, p. 855.
2. PRODAN I., BUIA AL. — Flora mică ilustrată a R.P.R., Ed. de Stat agrosilvică, 1958, p. 391.
3. ZEMLINSKI G. E. — Lecarstvenîi rastenia S.S.S.R., NOIP. Moscova, 1951, p. 438.
4. SASS E. I. — Fitoterapia, AMN, Moscova, 1952, p. 163.
5. ANNENCOV N. I. — Botaniceskii slovar, SPb, H 1878.
6. MASSAGHETOV P. S. — Trudî V.I.L.A.R., vol. IX, Medghiz, Moscova, 1947.
7. PERROT E. — Matières premières usuelles du règne végètale, Ed. Masson, Paris, 1943—1944, p. 1 855.
8. GRINȚESCU GH. P. — Botanica farmaceutică, Ed. Cartea Romînească, București, 1924, p. 502.
9. PANTU Z. — Plantele cunoscute de poporul romîn, Ed. a II-a, Ed. Casei școlilor, București, 1929, p. 133.

10. HEGI G. — Illustrierte Flora von Mittel-Europa, vol. V, p. III, Ed. A. Pichler's Witwe et comp. Sohn, Viena, 1926, p. 2 193.
11. * * * — Flora R.P.R., vol. VII, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1960, p. 201.
12. ENGLER-DIELS-SYLLABUS — Der Pflanzenfamilien, Ed. Gebrüder der Bornträger, Berlin, 1936, p. 336.
13. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, vol. II, Ed. Gustav Fischer Jena, 1931, p. 1 019.
14. BUCHHEIM şi LOOS T. — Die Pharmakologische Gruppe des Curarin, Giessen, 1870, Beitr. Z. Anatom. u. Physiologie, 1869, nr. 5, p. 179.
15. GREIMER — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1898, nr. 41, p. 287; *Arch. Pharm.*, 1900, nr. 238, p. 505.
16. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., STĂNESCU M. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1959, nr. 6, p. 690.
17. SORU E. — Biochimia medicală, Editura medicală, Bucureşti, 1959, p. 690.
18. NENIŢESCU C. D. — Tratat elementar de chimie organică, vol. II, Editura tehnică, Bucureşti, 1959, p. 756.
19. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, Ed. Julius Springer, Viena, 1933, vol. IV, p. 382.
20. JÖUNG E. G., CONWAY C. F. — *J. biol. Chem.*, 1942, nr. 142, p. 839.
21. KAZMAREK F., WALICKA A. — *Biuletin Institut Roslinnych-Leczniczych.*, 1958, nr. 4, p. 273—280.

Articol intrat în redacţie la 24.I.1962.

Indicele de clasificare: 615.771.7 Alantoina —012.

РЕЗЮМЕ

Проведение комплексных фармакогнозических и биологических исследований показало, что растение *Symphytum vulgare* L. и, главным образом, алантоин, выделенный в чистом виде из корня этого растения обладают свойством угнетать развитие пересаженных крысам опухолей.

Эти результаты, а также близость *Echium vulgare* L. с систематической точки зрения с *Symphytum officinale* L, повели к выявлению алантоина также в растении *Echium vulgare* L.

Извлечение алантоина в чистом виде (т. п. ⇆ 239 — 340°) было проведено из надземной части этого растения.

Используя фотометрический метод Казмаре и Валичка, констатировано, что распределение алантоина в стадии расцвета растения *Echium vulgare* L. следующее: корни 1,18 %, стебель 1,07 %, листья 1,28 % и цветы 1,42 %.

RÉSUMÉ

Les recherches complexes pharmacognostiques et biologiques effectuées, ont montré que la plante *Symphytum officinale L.* et particulièrement l'alantoïne, isolée à l'état pur de la racine de cette plante, possèdent la propriété d'inhiber le développement des tumeurs de greffe chez les rats.

Ces résultats et le fait que l'*Echium vulgare L.* est proche du point de vue systématique du *Symphytum officinale L.* ont conduit au décelement de l'alantoïne aussi dans la plante *Echium vulgare L.*

L'alantoïne à l'état pur (p.f. = 239—240°) a été extraite de la partie aérienne de cette plante.

En employant la méthode photométrique de Cazmarek et Walicka, on a constaté que l'alantoïne, dans le stade d'efflorescence de la plante *Echium vulgare L.*, est répartie de la manière suivante: dans la racine 1,18 g%, dans la tige 1,07 g%, dans la feuille 1,28 g% et dans la fleur 1,42 g%.

SUMMARY

Complex pharmacognostic and biological investigations showed that *Symphytum officinale L.*, and especially allantoin, isolated in a pure state from the root of this plant has the property of inhibiting the development of grafted tumours in rats.

These results and the fact that *Echium vulgare L.* is, from the systematic viewpoint, very close to *Symphytum officinale L.* led to the detection of allantoin in the former plant as well.

Allantoin in a pure state (melting point = 239—240°C.) was extracted from the aerial part of the plant.

Use of Cazmarek and Walicka's photometric method showed that during the blossoming phase of *Echium vulgare L.* allantoin is distributed as follows: 1.18 g% in the root, 1.07 in the stem, 1.28 g% in the leaves, and 1.42 g% in the flowers.

ZUSAMMENFASSUNG

Die durchgeführten komplexen pharmakognostischen und biologischen Untersuchungen ergaben, daß die Pflanze *Symphytum officinale L.* und insbesondere das aus der Wurzel dieser Pflanze in reinem Zustand dargestellte Allantoin die Eigenschaft hat, das Wachstum der Überpflanzugsgeschwülste bei Ratten zu hemmen.

Diese Ergebnisse sowie die Tatsache, daß *Echium vulgare L.* vom systematischen Standpunkt dem *Symphytum officinale L.* nahesteht, führten zur Entdeckung von Allantoin auch in der Pflanze *Echium vulgare L.*

Die Extraktion von Allantoin in reinem Zustand (Schmelzpunkt 239—240°) erfolgte aus dem über dem Boden befindlichen Teil der Pflanze.

Mit Hilfe des photometrischen Verfahrens nach Cazmarek und Walicka wurde festgestellt, daß Allantoin im Blütestadium der Pflanze *Echium vulgare L.* folgenderweise verteilt ist: in der Wurzel 1,18 g%, im Stamm 1,07 g%, in den Blättern 1,28 g% und in der Blüte 1,42 g%.

Dozarea în mediul neapos a piramidonului şi a veronalului din produsul „Veropirin"

Farm. R. Vasiliev, farm. Vera Scînteie, farm. J. Fruchter

Lucrare efectuată în Institutul pentru Controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

În terapeutică se foloseşte frecvent piramidonul în asociere cu veronalul.

Din acest motiv, în unele ţări se fabrică comprimate care conţin piramidon şi veronal în proporţii variate, cunoscute sub diferite denumiri ca : verodon (U.R.S.S.), veropirin (Republica Populară Romînă), veridon (Republica Populară Bulgaria), veramon (Schering) etc.

Pentru dozarea componentelor din aceste produse, sînt descrise în literatura de specialitate diferite procedee bazate pe extracţii selective cu solvenţi organici şi titrarea în mediul apos a componenţei extrase.

Aceste procedee s-au dovedit a fi laborioase, dînd rezultate neprecise, motiv pentru care au fost substituite prin metodele de dozare în mediul neapos, care au o importanţă deosebită în analiza şi controlul medicamentelor, datorită avantajelor pe care le prezintă.

Dozarea piramidonului, alături de derivaţii barbiturici, a făcut obiectul unor cercetări, care au condus la stabilirea unor noi metode de dozare în mediul neapos.

Astfel, Poethke şi Horn (1) au folosit ca reactiv de titrare acidul p-toluensulfonic, ca mediu de titrare cloroform la indicator dimetilaminoazobenzen.

Unii cercetători folosesc mediul de acid acetic, reactiv de titrare acidul percloric, stabilind sfîrşitul titrării potenţiometric (2, 3) sau vizual, la diferiţi indicatori (2, 4, 5).

Pentru dozarea derivaţilor barbiturici, alături de piramidonul din amestecuri similare, în literatura de specialitate sînt indicaţii asupra folosirii piridinei (4, 6), a cloroformului (7) sau a dimetilformamidei (8, 9) ca medii de titrare, iar ca reactivi de titrare metoxidul de sodiu (4, 6, 8), de litiu (9) sau hidroxidul de potasiu în metanol (7), la indicatori albastru de timol (4, 7, 8, 9) sau fenolftaleină (6).

Există şi variante care folosesc ca medii de titrare amestecuri de solvenţi cum ar fi : benzen + metanol (10), polietilenglicol + cloroform (11), dimetilformamidă + piridină (12) ; ca reactivi de titrare metoxidul de sodiu (10, 11) sau de litiu (12) la indicator albastru de timol (10) sau potenţiometric (11).

Ţinînd seama atît de datele din literatură, cît și pe baza unor cercetări anterioare (13, 14), am stabilit o tehnică de dozare directă, fără separarea piramidonului și a veronalului din produsul veropirin, care prezintă avantaje față de procedeele cunoscute.

Principiul metodei

Cercetările noastre ne-au permis să stabilim condițiile de dozare în mediul neapos a celor două componente din veropirin (piramidon + veronal), una în prezența celeilalte, folosind în acest scop solvenți, reactivi de titrare și indicatori adecvați.

— Dozarea piramidonului s-a efectuat direct după dizolvarea comprimatelor pulverizate în cloroform, prin titrare cu o soluție 0,10 n de acid percloric în dioxan, la indicator roșu de metil.

— Pentru dozarea veronalului, comprimatele pulverizate se dizolvă în dimetilformamidă și se titrează cu o soluție de metoxid de sodiu 0,10 n, la indicator albastru de timol.

Tehnica de lucru

Reactivii necesari :

— soluție de acid percloric 0,10 în dioxan (titrul stabilit pe urotropină);

— soluție de metoxid de sodiu 0,10 n în metanol + benzen (titrul stabilit pe acid succinic);

— cloroform ;

— dimetilformamidă ;

— soluție indicator albastru de timol 5% în metanol ;

— soluție indicator roșu de metil 0,10% în cloroform.

Stabilirea metodei s-a făcut pe amestecuri preparate de noi, iar aplicarea s-a făcut pe comprimate „veropirin", fabricate de industria națională de medicamente.

Dozarea piramidonului din „veropirin"

Se cîntărește la balanța analitică o cantitate din comprimate veropirin fin pulverizate, echivalentă cu aproximativ 0,30 g piramidon și se aduce în 30 ml cloroform. Se adaugă 2 picături de indicator roșu de metil și se titrează cu o soluție 0,10 n de acid percloric în dioxan, pînă la virajul indicatorului de la galben la roșu violaceu.

1 ml soluție de acid percloric 0,10 n = 0,0313 g piramidon.

Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul I.

Dozarea veronalului din veropirin

Se cîntărește la balanța analitică o cantitate de comprimate de veropirin fin pulverizate, echivalentă cu aproximativ 0,20 g veronal și se aduce în 30 ml dimetilformamidă (neutralizată în prealabil cu o soluție 0.10 n de metoxid de sodiu la 5—6 picături de indicator albastru de timol).

Se titrează cu o soluție 0,10 n de metoxid de sodiu, pînă la virajul indicatorului de la galben la albastru.

1 ml soluție 0,10 n metoxid de sodiu = 0,01841 g veronal. Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul II.

Tabelul I

Dozarea piramidonului din produsul veropirin

Nr. crt.	Cantitatea găsită g/comprimat	Eroarea față de M
1	0,2767	−0,0003
2	0,2769	0,0000
3	0,2791	+0,0022
4	0,2763	−0,0006
5	0,2761	−0,0008
6	0,2771	+0,0002
7	0,2769	0,0000
8	0,2769	0,0000
9	0,2771	+0,0002
10	0,2765	−0,0004

M = 0,2769 ; S_M = 0,00026 ; *S* = 0,0008 ;
s = 0,95 ; t = 2,26 ; A = 0,2769 ± 0,0006.

Tabelul II

Dozarea veronalului din produsul veropirin

Nr. crt.	Cantitatea găsită g/comprimat	Eroarea față de M
1	0,1137	−0,0028
2	0,1102	−0,0063
3	0,1156	−0,0009
4	0,1171	+0,0006
5	0,1137	−0,0028
6	0,1193	+0,0028
7	0,1186	+0,0021
8	0,1189	+0,0024
9	0,1183	+0,0018
10	0,1192	+0,0027

M = 0,1165 ; S_M = 0,00097 ; *S* = 0,0031
s = 0,95 ; t = 2,26 ; A = 0,1165 ± 0,0022

Discutarea și interpretarea rezultatelor

Pe baza unor cercetări anterioare făcute de noi asupra dozării derivaților pirazolonici (13, 14), am pus la punct o nouă tehnică de dozare directă a piramidonului în mediul neapos, alături de veronal, cu rezultate superioare față de celelalte metode descrise în literatura de specialitate, atît sub aspectul exactității metodei, al preciziei rezultatelor, cît și al virajului brusc al indicatorului.

Pentru dozarea veronalului, cercetările noastre au arătat că mediul de titrare cel mai indicat este dimetilformamida, care permite să se stabilească cu exactitate și ușurință sfîrșitul titrării.

Diferiți cercetători (15, 16) au arătat numeroasele avantaje pe care le prezintă dimetilformamida ca mediu de titrare la dozarea produșilor organici cu grupări protolitice, datorită constantei dielectrice apreciabile a acestui solvent.

De asemenea un avantaj deosebit prezintă faptul că metoda nu necesită o prealabilă separare a componentelor din amestec.

Spre deosebire de metodele preconizate în mediul apos, procedeul propus dă rezultate mai precise, iar virajele indicatorilor folosiți sînt bruște.

Atît cloroformul cît și dimetilformamida sînt reactivi mult mai ușor de suportat în timpul titrării, decît acidul acetic glacial și piridina.

Concluzii

Am pus la punct un procedeu de dozare directă în mediul neapos a piramidonului și veronalului din produsul veropirin.

— Pentru dozarea piramidonului am folosit cu rezultate bune ca mediu de titrare cloroformul, iar ca reactiv de titrare o soluție de acid percloric în dioxan, la indicator roșu de metil.

— Pentru dozarea veronalului am folosit ca mediu de titrare dimetilformamida, iar ca reactiv de titrare o soluție de metoxid de sodiu la indicator albastru de timol.

— Tehnica stabilită de noi este precisă, simplă și poate substitui procedeele clasice laborioase, oficializate în normele de analiză și control în vigoare.

BIBLIOGRAFIE

1. POETHKE W., HORN D. — *Pharm. Z. halle*, 1955, nr. 94, p. 41.
2. ANASTASI A., MACARELLI E., NOVOCIC LI — *Pharm. Acta Helv.*, 1955, nr. 30, p. 55.
3. ANASTASI A., GALLO U., MACARELLI E. — *Farmaco Ed. prat.*, 1955, nr. 10, p. 604.
4. JASINSKI T., MARCINKOWSKA K., WECLAWSKA K. — *Acta Pol. pharm.*, 1957, nr. 14, p. 261.
5. IZMAILOV N. A., DZIUBA N. P. — *Med. Prom. SSSR*, 1960, nr. 6, p. 7.
6. VAČEK J., KRAČMAR J. — *Čsl. Farm.*, 1956, nr. 5, p. 80.
7. CHATTEN L. G. — *J. Pharm. (Lond.)*, 1956, nr. 8, p. 54.
8. HORSCH W. — *Pharmazie*, 1957, nr. 12, p. 122.
9. RYAN J. C., JANOWSKI L. K., PIFER C. W. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1954, nr. 43, p. 656.
10. ITAI T., OKA T. — *Bull. nat. Hyg. Lab.*, 1955, nr. 73, p. 136. cit An Abstr. 1957, nr. 4, p. 2 365.
11. SCHWARTZ C. J., FOSS N. E. — *J. Amer. pharm. Ass. sci Ed.*, 1955, nr. 44, p. 217.
12. KELLER W., WEISS F. — *Pharmazie*, 1957, nr. 12, p. 462.
13. VASILIEV R., SCÎNTEE V., CHIALDA I., SIȘMAN E., FRUCHTER J., JECU M., — *Farmacia (București)*, 1960, nr. 2, p. 121.
14. VASILIEV R., SCÎNTEE V., CHIALDA I. — *Rev. chim.*, 1960, nr. 6, p. 347.
15. IZMAILOV N. A. — Electrohimiia Rostvorov, Harkov, 1959.
16. VASILIEV R., MANGU M., SIȘMAN EL. — Lucrare comunicată la S.S.M., Consfătuirea Deva; depusă spre publicare, 1961.

Articol intrat în redacție la 17.XI.1962.

Indicele de clasificare: 615.754.6+615.782.542.2

РЕЗЮМЕ

Для препарата веропирин (соединение пирамидона с вероналом), авторы разработали способ непосредственного определения пирамидона и веронала в безводной среде. Пирамидон определяется в растворе хлороформа перхлорной кислотой с метилротом в качестве индикатора, а веронал — в среде дифенилформамида, с помощью метоксинатрия; в качестве индикатора служит тимолблау.

Метод отличается точностью, быстротой и несложностью; виражи индикаторов резкие; избегается использование уксусной кислоты и пиридина, труднее используемых во время титрования.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont mis au point un procédé de dosage direct en milieu non-aqueux des parties constituentes du produit véropyrine (association de pyramidon et de véronal); le pyramidon est dosé en solution de chloroforme avec de l'acide perchlorique à l'indicateur rouge de méthyle et le véronal en milieu de diméthylformamide, avec du méthoxyde de sodium, à l'indicateur bleu de thymol.

La méthode est précise, rapide, simple; les virages des indicateurs sont brusques; on évite l'utilisation de l'acide acétique et de la pyridine, malaisément maniables au cours du titrage.

SUMMARY

The authors developed, for Veropirin (aminopyrine associated with veronal), a procedure for direct determination in an non-aqueous medium of aminopyrine and veronal; aminopyrine is determined in a chloroform solution with perchloric acid and methyl red indicator, and veronal in a dimethylformamide medium with sodium metoxide and thymol blue indicator.

The method is accurate, rapid and simple; shifts of the indicator colour are sudden; acetic acid and aminopyrine, hard to support during the titration, are avoided.

ZUSAMMENFASSUNG

Für das Präparat Veropyrin (Verbindung von Pyramidon und Veronal) haben Verff. ein Verfahren zur direkten Dosierung im nichtwässerigen Medium von Pyramidon und Veronal erarbeitet u.zw. wird Pyramidon in Chloroformlösung mit Perchlorsäure und Methylrot als Indikator dosiert, Veronal hingegen in einem Dimethylformamidmedium mit Natriummetoxyd und Thymolblau als Indikator.

Das Verfahren ist genau, rasch, einfach; die Umschläge der Indikatoren erscheinen plötzlich; der Gebrauch von Essigsäure und Pyridin, die während des Titrierens schwerer zu ertragen sind, wird vermieden.

REFERATE

CONTRIBUȚII LA REACȚIA MELUBRINEI ȘI NOVALGINEI CU P-DIMETILAMINOBENZALDEHIDA. PARTEA I: ÎNTREBUINȚAREA REACȚIEI LA CONTROLUL PURITĂȚII, A. Végh, Gh. Szász, P. Kertész, Acta pharm. hung. 1961, XXXI, 1, 1—7

Prin reacția melubrinei și a novalginei cu p-dimetilaminobenzaldehidă se obține un amestec de culoare galbenă, care arată o absorbție maximă la 420 mμ. Extincția melubrinei este mai mare de cinci ori decît aceea a novalginei; la 450 mμ absorbția de lumină a melubrinei este aproape atît de mare ca la 420 mμ, în schimb extincția scade aproape la o cincime.

Pe baza acestor observații s-a elaborat o metodă pentru identificarea urmelor de melubrină în novalgină: extincția soluției de novalgină în prezența melubrinei este mărită, totodată raportul E_{420}/E_{450} este deplasat, valoarea acestui raport devenind mai mică.

Metoda este aplicabilă la identificarea unor impurificări de 0,5% melubrină în novalgină și permite totodată o orientare spre aprecieri cantitative.

Impurificarea cu amidopirină sau cu antipirină a novalginei, respectiv a melubrinei, se poate pune în evidență prin cromatografie pe hîrtie. În compușii controlați au putut fi identificați 0,5% impurități de amidopirină sau antipirină.

A. Schweiger

CERCETAREA PROCESELOR DE DIFUZIUNE LA EXTRACȚIA DIN PLANTE MEDICINALE, K. Szász, Acta pharm. hung., 1961, XXXI, 1, 12—16

S-a presupus că la extracția principiilor active vegetale, difuziunea între celulele vegetale distruse și solvent pe de o parte, sau celulele vegetale intacte și solvent pe de altă parte are loc cu viteze diferite.

Pentru evaluarea simultană a vitezelor de difuziune, s-au condus mai multe experiențe de extracție într-un aparat nou. Mostrele experimentate au fost constituite din:

a) celule intacte;

b) celule intacte și distruse, amestecate într-o anumită proporție;

c) numai celule distruse.

S-a stabilit că atît difuziunea liberă, cît și cea frînată influențează în mod diferit procesul de extracție. Acest fapt trebuie ținut în evidență, cînd se elaborează un procedeu de extracție.

A. Schweiger

DOZAREA CLORAMFENICOLULUI ÎN DIVERSE FORME MEDICAMENTOASE, **M. Andrey, A. Mirimanoff**, Pharm. Acta Helv., 1960, nr. 6, p. 276

Farmacopeea helvetică (supliment II) a ales metoda argentometrică pentru dozarea cloramfenicolului ca substanță. Scopul acestei lucrări este încercarea aplicării acestei metode la formele medicamentoase cele mai uzuale: capsule, supozitoare, pomezi.

1. *Capsule.* O lucrare inedită, destinată la redactarea articolului prevăzută pentru Farmacopeea helvetică a permis autorilor de a aplica cu succes metoda argentometrică. Aceasta nu oferă nici o greutate particulară și prezintă avantajul, față de procedeele utilizate de cele mai multe farmacopee (spectrofotometrie, colorimetrie, analiză biologică), al unei precizii mai mari ($\pm 6\%$).

Precauțiile de luat: extragere cu alcool absolut, ceea ce evită prezența posibilă a clorului ionizat, care poate să falsifice rezultatele.

2. *Supozitoare.* Farmacopeele cele mai uzuale nu prevăd nici o dozare a principiului activ. Autorii încearcă să aplice la această formă medicamentoasă metoda argentometrică. Dificultățile esențiale constau în a extrage cantitativ principiul activ al diverșilor excipienți grași utilizați în practică. Principiul extragerii constă în a întrebuința benzenul, în care cloramfenicolul este insolubil și care solubilizează toți excipienții grași. Preciziunea metodei: $\pm 6\%$.

3. *Pomezi.* Pentru pomezile care nu figurează în Series Medicamium a Ph. Helv. VI și prezintă, pe de altă parte, un titru prea slab pentru metoda argentometrică, autorii preconizează a se lucra după U.S.P. XV (spectrofotometric și titraj microbiologic).

M. Stoenescu

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL UNOR SUBSTANȚE COAGULANTE ȘI ANTICOAGULANTE, **M. Gerendás**, Acta pharm. hung., 1961, XXXI, 2, 84—89

Coagularea sîngelui poate fi influențată din două direcții: micșorarea puterii de coagulare provoacă hemoragii, pe cînd mărirea ei tromboze. Aceste tulburări pot fi influențate prin numeroase mijloace terapeutice.

Cu ocazia cercetării mecanismului de acțiune a substanțelor coagulante s-a putut stabili, că acestea fac posibilă o terapie cauzală; se poate influența factorul indentificat de tulburare.

În terapia trombozelor dispunem de două tipuri de anticoagulante: heparina și derivații de dicumarină. În majoritatea cazurilor tulburarea cauzată de diferiți factori poate fi echilibrată, numai printr-o terapie de compensare.

Pe baza constatărilor autorului ar fi de dorit, nu numai modificarea substanțelor existente, ci și cercetarea unor medicamente anticoagulante, avînd puncte noi de atac.

A Schweiger

Contribuţii la utilizarea tween*-urilor în receptura farmaciei Clinicilor din Cluj*

Farm. V. Georgiesi, farm. A. Popescu, farm. E. Szekernyes

În practica farmaceutică se tinde tot mai mult pentru o cît mai bună rezolvare a diferitelor probleme ce se ivesc în legătură cu prepararea medicamentului şi calitatea lui.

Diferitelor reacţii de incompatibilitate, farmacistul caută să le găsească o soluţie, recurgînd la substanţe auxiliare, fie pentru a mări solubilitatea, fie pentru a preveni precipitări sau pentru a stabiliza suspensii sau emulsii. Toate acestea se fac pentru a prezenta bolnavului un medicament omogen fără să se prejudicieze acţiunea farmacodinamică urmărită.

Astăzi avem la îndemînă substanţe care permit farmacistului să atingă acest scop. În cadrul acestei lucrări ne vom ocupa de aplicarea unui grup de agenţi tensioactivi neionici în receptura farmaciei clinicilor, şi anume despre *tween*-uri.

Substanţele tensioactive au în molecula lor o grupare hidrofilă şi una hidrofobă, ce se orientează în mediul lichid după afinitatea lor. La prepararea suspensiilor, a dispersiilor de substanţe solide insolubile într-un mediu lichid, dispersia lor se uşurează datorită *adsorbţiei* moleculelor tensioactive, la suprafaţa particulelor insolubile. Tensioactivitatea produsă la interfaţa a două faze nemiscibile este proporţională cu creşterea concentraţiei agentului tensioactiv pînă la o concentraţie critică, cînd în stratul monomolecular format la suprafaţă nu mai pot intra alte molecule de substanţă tensioactivă şi acestea se vor aşeza în interiorul lichidului.

Folosirea acestor agenţi în practica de receptură este avantajoasă pentru faptul că permit prepararea de suspensii stabile, că au o compatibilitate cu majoritatea substanţelor şi că sînt stabili la variaţii de pH.

Agenţii de dispersie sînt în acelaşi timp şi buni emulgători sau stabilizanţi de emulsie.

Tween-urile au caracter predominant hidrofilic, datorită structurii moleculei, dînd emulsii de tipul U/A.

De compoziţia chimică a agentului tensioactiv şi de caracterul substanţei dispersate depinde forma pe care o putem obţine: emulsii, suspensii sau soluţii transparente.

Pentru o caracterizare mai sistematică a proprietăţilor acestor agenţi de emulsie se foloseşte sistemul H.L.B. (hidrofillipofilbalance), a cărui scară cuprinde notaţii de la 1 la 50. Cînd valoarea este cuprinsă între 1 şi 10, substanţele au caracter lipofil mai accentuat, ajutînd la stabilizarea unei emulsii de tipul A/U.

Polialcoolul ce se esterifică în cazul de față este sorbitolul. În funcție de acidul gras cu care se face esterificarea și de numărul și lungimea catenei de polioxietilen se obțin produși diferiți, dintre care cei mai importanți sînt :

Tween-ul$_{20}$, care este un lichid uleios, galben roșcat, cu miros slab caracteristic și gust slab amar. La 25° prezintă o solubilitate de 10% în apă, alcool și ulei gras. Valoarea H.L.B. este de 16,7.

Tween-ul$_{40}$, care este un lichid uleios, de culoare sidefie. La 25° este solubil 10% în apă, alcool, benzen și ulei gras. Valoarea H.L.B. este 15,60.

Tween-ul$_{60}$, care este un lichid uleios, de culoare sidefie, solubil la 25° 10% în apă, alcool, benzen. Valoarea H.L.B. este de 14,9.

Tween-ul$_{80}$, care este un lichid uleios, de culoare galbenă, solubil la 25° 10% în apă, alcool, ulei gras. Valoarea H.L.B. este de 15.

Per os, toxicitatea lor practic este nulă, producînd doar o ușoară accelerare a peristaltismului intestinal, ceea ce face posibilă utilizarea lor pe o scară destul de mare și în industria alimentară.

Unii autori, ca Traube, le atribuie o acțiune favorabilă asupra pătrunderii unor substanțe în celulele organismului, jucînd rol de accelerator asupra activității lor. După cercetările altor autori, ca M. Blanpin, în Franța, și M. Mirimanof, în Elveția, nu se pot generaliza concluziile în acest domeniu, adesea obținîndu-se rezultate contradictorii neașteptate. După împrejurări, același agent tensioactiv din punct de vedere farmacodinamic poate juca rol de substanță retard, cît și de substanță care accelerează activitatea. Cercetări asupra *Tween*-ului$_{80}$ au arătat că el însuși are o acțiune farmacodinamică, manifestînd o scădere a tensiunii superficiale a sîngelui printr-o ușoară spasmoliză a vaselor. De asemenea, se folosește în tratamentul bronșitelor, slăbind puterea de adeziune a flegmei de mucoasă.

Privind în lumina acestor cercetări, întrebuințarea substanțelor tensioactive neionice nu este justificată fără să se cunoască amănunțit mecanismul acțiunii lor asupra medicamentelor.

După cum am arătat, *tween*-urile au constituit obiectul preocupărilor noastre, prin folosirea lor ca agenți de solubilizare, dispersie și emulsionare la masa de receptură.

Din diversitatea formulelor de la farmacia noastră, care provin de la cele 16 clinici pe care noi le deservim, ne-am oprit atenția asupra acelora unde era posibilă o îmbunătățire la prepararea lor prin intermediul *tween*-urilor. Ne-am preocupat de receptura prescripțiilor cu anestezină, a diferitelor gudroane în paste și vaselină, de suspensia sulfului în mediul apos și altele.

Dăm mai jos o serie de formule de la diferite clinici, unde am intervenit cu agenții tensioactivi mai sus-amintiți :

Clinica I medicală

Anestezină	1,0
Apă distilată ad	100,0

Modul de preparare anterior :

1. Suspensie cu gumă arabică.

2. După fișele tehnice ale M.S.P.S. din 1952, anestezina în concentrații de 1/200 se dizolvă în HCl diluat. Circa 35 de picături pentru 1 g

anestezină. Această rezolvare nu este practicată, deoarece scopul terapeutic pe care îl urmărește administrarea anesteziei nu permite asocierea cu HCl.

3. Prin adaos de *tween* 20 sau *tween* 80 (8—10%) față de vehicul am obținut o soluție transparentă, care se menține la temperatura camerei 3—4 zile, timp necesar administrării.

Clinica de terapie stomatologică

Rp.	Rezorcină	
	Anestezină aa	1,0
	Ulei de parafină ad	100,0

Modul de preparare anterior

1. Suspensie simplă prin triturarea substanțelor la mojar cu ulei de parafină.

2. Solubilizarea rezorcinei în apă, emulsionare prin intermediul lanolinei, înlocuindu-se uleiul de parafină cu ulei de floarea-soarelui. În acest caz, uleiul de floarea-soarelui favorizează resorbția substanțelor medicamentoase, iar scopul urmărit este tocmai menținerea în contact a mucoasei cu substanța medicamentoasă.

3. Se solubilizează substanțele în $tween_{20}$ 10% față de vehicul. Soluția astfel obținută este miscibilă cu uleiul de parafină la o ușoară agitare. Nu reprecipită în timp.

Cînd vehiculul este glicerina se procedează la fel, obținîndu-se două lichide miscibile la ușoară agitare și stabile timp îndelungat.

Clinica dermatologică prescrie anestezina în vaselină, diferite concentrații sau asociată cu alte ingrediente. Dăm în continuare cîteva din aceste prescripții la care am intervenit cu adaos de $tween_{20}$ sau $tween_{80}$ 10% față de vehicul :

1.	Anestezină	1,0
	Vaselină ad	100,0
2.	Anestezină	10,0
	Vaselină ad	100,0
3.	Anestezină	1,0
	Oxid de zinc	4,0
	Lanolină	
	Vaselină	
	Apă aa	7,0

Probe din aceste prescripții preparate conform Farmacopeei romîne au fost studiate la microscop comparativ cu cele preparate cu *tween*. În primul caz, anestezina se prezintă sub formă de cristale mari aciculare, conglomerate, dispersate neuniform în baza de unguent. În unguentele preparate prin dispersarea anestezinei în *tween* și încorporate în unguent simplu (pentru a mări viscozitatea mediului) aspectul microscopic este net superior.

Clinica a II-a de ginecologie prescrie :

Rp.	Acid boric	1,50
	Anestezină	5,0
	Soluție de novocaină 1%	2,0
	Oxid de zinc	
	Talc	
	Glicerină aa	50,0
	Apă distilată	

Anestezina din prescripțiile de mai sus se dizolvă la o ușoară încălzire în *tween* și apoi se adaugă restul vehiculului în mici porțiuni sub continuă agitare. În cazul cînd în unguente se găsesc pulberi ca oxidul de zinc, acesta se triturează cu amestecul anestezină-*tween*, apoi se adaugă restul ingredientelor. De remarcat în aceste cazuri este că se realizează, pe lîngă o dizolvare a anestezinei, și o dispersie avansată a oxidului de zinc care are tendința de conglomerare datorită procentului de apă pe care îl conține.

Prescripția gudroanelor în unguente a constituit o deosebită preocupare a colectivului farmaciei clinicilor.

S-a observat că, atît gudroanele, cît și vaselina, nu erau totdeauna de aceeași calitate, unele dintre ele separînd chiar în concentrații mici. De asemenea, în ultimii ani s-a schimbat și receptura lor, prescriindu-se în concentrații de 10—20%, față de 2—5%, cît era folosit anterior. Pentru înlăturarea acestor deficiențe, la vaselină, s-a adăugat 10—20% lanolină, astfel înlăturîndu-se separarea gudroanelor.

Din observațiile Clinicii dermatologice, în anumite cazuri lanolina nu este bine tolerată, producînd o sensibilizare a pielii. Acest fapt ne-a orientat la rezolvarea acestor prescripții înlocuind lanolina cu *tween*. Urmărite probele la microscop comparativ, cele preparate cu *tween* și cele numai cu vaselină, primele prezintă o repartizare uniformă a gudronului care nu separă nici în timp îndelungat. Clinic, tolerabilitatea și resorbția unguentelor cu *tween* au fost bune.

De asemenea, sulful în suspensiile apoase a fost o altă problemă căreia am căutat să-i dăm o mai bună rezolvare prin intermediul agenților tensioactivi. În mod obișnuit, sulful se supendă cu gumă arabică. Astfel dăm formulele următoare de la Clinica de dermatologie.

Sulf precipitat	10,0
Alcool camforat	20,0
Acid lactic	1,0
Glicerină	5,0
Apă distilată	120,0

În această formulare, prezența alcoolului camforat în mediul apos produce o precipitare. Prin adăugare de *tween* se obține o suspensie avansată a sulfului și se evită precipitarea camforului. Formula preparată astfel prezintă un aspect omogen, suspensia sulfului este mai fină și mai uniformă, iar depunerea sulfului se face mult mai încet pe fundul sticlei. În cazul preparării suspensiei fără *tween*, sulful o parte se depune la fundul sticlei și o alta plutește la suprafața lichidului în timp scurt și sub formă de conglomerate.

Clinica de neurologie prescrie deseori următoarea formulă:

Rp.	Decoct de coajă de China		10/300,0
	Glicerofosfat de sodiu		10,0
	Arhenal		0,40
	Tinctură de cola		
	Tinctură de coca	aa	3,0
	Tinctură de *nuca vomica*		5,0
	Sirop simplu		30,0

Respectînd toate exigențele care se impun la prepararea acestei formule, medicamentul prezintă un aspect neplăcut datorită precipitatului abundent de culoare brună. Expediția se face cu indicația: „a se agita

înainte de întrebuințare". Ținînd seama de scopul urmărit la administrarea acestui medicament ca stimulent al poftei de mîncare am încercat ca prin intermediul agenților tensioactivi să dăm un aspect mai omogen preparatului. Precipitatele abundente de natură vegetală, precum și concentrația suprasaturată în principii activi a decoctului prin răcire au fost înlăturate, obținîndu-se o soluție limpede, de culoare brun-roșcată, care se menține pe tot timpul administrării medicamentului.

Clinica I de chirurgie prescrie frecvent formula :

Rp.	Decoct de specii pectorale		6/300,0
	Hiposulfit de sodiu		10,0
	Benzoat de sodiu		6,0
	Tinctură de eucalipt		20,0
	Sirop de balsam de Tolu		—
	Sirop de codeină	aa	30,0

În acest caz, prezența tincturii de eucalipt produce un precipitat foarte abundent, voluminos. Prin adaosul *tween*-ului în tinctura de eucalipt în proporție de 1% față de vehicul, precipitatul format, datorită tincturii cu conținut mare în ulei și rezine, se dizolvă. De menționat că *tween*-ul, datorită procentului scăzut, nu modifică gustul medicamentului. De asemenea, infuziile de ipeca :

Rp.	Infuzie de ipeca		0,50/150 —
	Benzoat de sodiu		4 g
	Terpin hidrat		1,50 g
	Licoare de amoniac anisat		1,50 g
	Sirop de balsam Tolu		—
	Sirop de codeină	aa	30 g

Terpinul hidrat se dizolvă în *tween*$_{20}$ sau $_{80}$ părți egale cu alcool în proporție de 1/10, la care se adaugă lichior amoniu anizat, care el însuși produce o opalescență. În cazul de față este înlăturat.

În prescripțiile cu luminal, cînd datorită mediului creat de ingrediente nu se poate pune luminal natriu, luminalul acid poate fi solubilizat cu tween 1/10 față de substanța activă, obținîndu-se o soluție limpede, care se menține astfel 10—12 zile.

Clinica neuroinfantilă folosește deseori în cazuri de epilepsii repetate următoarea formulă :

Rp.	Borax	2,90
	Hidrotartrat de potasiu	7,10
	Luminal	0,80
	Sirop simplu	50,0
	Apă distilată ad	200,0

Aceasta a fost una dintre formulele ce a preocupat în mod deosebit colectivul farmaciei clinicilor. Ca atare, rețeta nu se poate executa din cauză că aciditatea, produsă de complexul ce se formează prin dizolvarea la cald a boratului de natriu și hidrotartratului de potasiu precipită luminalul.

Prima rezolvare care s-a dat formulei a fost următoarea :

1. Cele două substanțe se dizolvă la fierbere, se filtrează, se adaugă siropul, soluția de luminal sodic și se completează la cantitatea prescrisă Medicamentul s-a expediat din farmacie ca o soluție clară. La cîteva zile, clinica a reclamat că soluția prezintă un precipitat. Atunci s-a căutat o altă rezolvare.

2. Luminalul sodic înlocuindu-se cu luminal acid cantitatea corespunzătoare, prin suspendare.

3. Soluția de hidrotartrat de sodiu și potasiu fiind foarte acidă, s-a neutralizat la rece cu o soluție de NaOH 10% pînă la un pH 7—7,5 (circa 16—18 g NaOH 10%). La aceasta se adaugă siropul și apoi soluția de luminal de natriu.

4. La soluția de hidrotartrat de sodiu se adaugă siropul și soluția de luminal acid solubilizat prin intermediul piperazinei.

5. La această formulă, noi am solubilizat luminalul acid în *tween*$_{20}$ sau *tween* $_{80}$, în proporție de 10% față de principiul activ. Siropul simplu a fost înlocuit cu sirop de caramel, pentru corectarea gustului. Prescripția astfel executată are aspect de soluție clară, care se menține pe tot timpul administrării.

Concluzii

1. Considerăm că prin introducerea *tween*-urilor în receptura farmaciei noastre s-a realizat o îmbunătățire apreciabilă a tehnicii farmaceutice în general și în special o rezolvare favorabilă a unor formule, care au constituit greutăți la preparare.

2. Din multiplele încercări făcute am cercetat microscopic, comparativ, care este aspectul aceluiași medicament cu și fără adaos de *tween*. S-a stabilit o superioritate evidentă a acelor preparate cu adaos de *tween*.

3. În tehnica de lucru întrebuințată sîntem de părere, bazați pe cele observate de noi, că rezultatele cele mai bune sînt cele obținute prin amestecul de mai multe *tween*-uri sau amestec în părți egale de *tween* și alcool.

4. Toate precipitatele care au loc din amestecul de tincturi sau extracte cu soluții extractive ale diferitelor droguri și avînd ca vehicul apa sînt înlăturate prin adaos de *tween* în proporție de 1% față de vehicul.

5. Formulele farmaceutice lichide obținute nu sînt soluții moleculare, ci sînt suspensii foarte avansate, care prezintă un aspect superior față de cele preparate fără adaos de *tween*. Aspectul bun se menține în tot timpul indicat administrării, putînd după o perioadă mai îndelungată de conservare să formeze precipitate.

La referatul prezentat am colaborat cu Clinicile: de dermatologie, neuroinfantilă, I medicală, de stomatologie, de ginecologie, I de chirurgie, a II-a de chirurgie, unde am experimentat probele practice.

Articol intrat în redacție la 12.I.1962.

Indicele de clasificare: 615.012.

РЕЗЮМЕ

Учитывая вопрос качества лекарства изготовленного по рецепту, мы применили ряд поверхностноактивных неионовых средств — двойников — в качестве факторов растворения, дисперсии и эмульгирования.

Мы уделили внимание формулировке рецептов с анестезином и различными дегтями в виде мазей и с вазелином, взвеси серы в водной среде, прозрачности водных экстративных растворов с добавлением тинктур, со значительным содержанием масла и смол и пр. Для стабилизирования глубоких дисперсий, двойники были использованы в соотношении от 1 до 10% к вмещающему веществу, в зависимости от случая.

Было достигнуто значительное качественное улучшение медикамента а также удовлетворительное разрешение приготовления ряда рецептов, при изготовлении которых возник ряд трудностей.

RÉSUMÉ

En partant du problème de la qualité du médicament préparé à la table de récepture, nous avons utilisé une série d'agents tensio-actifs non-ioniques – les tweens comme agents de solubilisation, dispersion et émulsion.

Nous nous sommes occupés de la préparation des prescriptions contenant de l'anesthésine, différents goudrons en pâtes et vaseline, de la suspension de sulfe en milieu aqueux, de la clarification des solutions extractives aqueuses auxquelles on a ajouté de la teinture avec une forte teneur en huile et résines etc. Afin de stabiliser les dispersions avancées, les tweens ont été employés en proportion de 1—10% par rapport au véhicule ou aux substances, selon le cas.

On a réussi à améliorer de manière appréciable la qualité du médicament, et à résoudre favorablement certaines formules dont la préparation présentait des difficultés.

SUMMARY

Starting from the problem of the quality of the drug prepared in the pharmacy, a series of non-ionic tensio-active agents — tweens — were used as solving, dispersing and emulsive agents.

Determinations were carried out on the anaesthesin content of coal tars used for the preparation of various pastes and vaseline, the suspension of sulphur in aqueous medium, the clarification of aqueous extractive solutions with added tincture having a high content in oils and resins, etc. For the stabilization of advanced dispersions tweens were used in 1—10% amounts of the vehicle or substance, according to the case.

The quality of the drugs was significantly increased and a favourable solution was found for certain formulas difficult to prepare.

ZUSAMMENFASSUNG

Von der Frage der Qualität der auf dem Rezepturtisch zubereiteten Arzneimittel ausgehend, bedienten sich Verff. einer Anzahl von nicht ionischen tensioaktiven Körpern — Tweens — zur Erzeugung von Solubilisations-, Dispersions- und Emulsionswirkung.

Verff. befaßten sich mit der Rezeptur der anästhesinhaltigen Verschreibungen der verschiedenen Teere in Pasten und Vaseline, mit der Schwefelsuspension in wässerigem Medium, mit der Klärung der wässerigen Extraktivlösungen mit Tinkturzusatz großen Öl- und Harzgehalts usw. Zur Stabilisierung der vorgeschrittenen Dispersionen wurde die Tweens in einem Verhältnis von 1—10% zu den Lösungsmitteln oder Stoffen, je nach dem Fall, verwendet.

Es wurde eine beachtliche Verbesserung der Qualität der Arzneimittel und eine günstige Lösung für gewisse Formeln erzielt, die Schwierigkeiten bei der Zubereitung darstellten.

REFERATE

STUDIUL RECEPTURII INDIVIDUALE IN FARMACIILE DIN TAŞKENT ŞI REGIUNEA TAŞKENT DIN R.S.S. UZBEKĂ, I. **Taşmuhamedov,** Apt. Delo, 1961, nr. 6, p. 14

Studiul recepturii constituie calea cea mai bună pentru stabilirea şi mărirea numărului de medicamente tipizate, identificînd reţetele cel mai des prescrise.

Prin studiul amănunţit s-a stabilit proporţia dintre formele medicamentoase în farmaciile din localitatea menţionată. Proporţia de forme medicamentoase lichide, care în anul 1955 era de 56%, a crescut în anul 1959 la 63,3%, în timp ce proporţia de pulberi preparate în farmacii a scăzut de la 37,3% la 28,1%.

De asemenea s-a stabilit că pentru formele farmaceutice, cum sînt pilu-

lele, supozitoarele, globulele, numărul de rețete este foarte mic, iar emplastrele, speciile și emulsiile lipsesc cu desăvîrșire din prescripțiile analizate.

S-au studiat rețetele cu privire la numărul de componente, atît cantitativ, cît și calitativ. Numărul de prescripții compuse a crescut de la 38,4%, în anul 1955, la 51%, în anul 1959.

S-au identificat 83 de rețete cel mai des repetate; din acest număr, 51 de prescripții au fost propuse Direcției generale farmaceutice din Republica Uzbecă pentru a fi introduse în industria chimicofarmaceutică în scopul preparării lor în serie, sub forma de produse tipizate. Restul formelor medicamentoase din numărul celor 83, din cauza termenului limitat de păstrare a medicamentului finit, au fost propuse pentru a fi preparate în cadrul farmaciei, sub forma de standarde interfarmaceutice.

M. *Dobrovici*

CONTRIBUȚII LA CERCETAREA AUTOOXIDĂRII ULEIURILOR EMULSIONATE, **H. Jauslien, K. Leupin,** Pharm. Acta Helv., 1960, nr. 6, p. 217

Autorii caută mai întîi să pună la punct și să controleze metodele de examen. Procesul de autooxidare a uleiurilor emulsionate a fost studiat, determinînd absorbția oxigenului și indicele de peroxid. Ei propun o modificare a metodei de determinare a acestui indice.

Autorii pun la punct o metodă de separare a uleiului emulsionat, ținînd seamă de modificarea pe care o suferă indicele de peroxid în timpul acestei separări.

Pentru a accelera autooxidarea uleiurilor emulsionate sînt întrebuințate 3 metode operatorii, care sînt descrise și au fost adaptate condițiilor speciale ale încercărilor:

1. iradieri la raze ultraviolete;
2. metoda prin absorbția oxigenului;
3. metoda prin încălzire la etuvă.

Studiul procesului de autooxidare ține seamă de influența oxigenului, de gradul de dispersie și de natura emulsionantului.

Autorii stabilesc că acțiunea oxigenului este complexă: afară de acțiunea exercitată la suprafața de contact gaz/lichid, oxigenul intervine sub formă dizolvată în apă și, de asemenea, prin cantitatea care este încorporată în timpul preparării emulsiei.

Variațiile gradului de dispersie nu au decît mică influență.

Autorii au studiat una din influențele posibile a emulsionantului, anume stabilitatea sa la autooxidare și urmările acestei stabilități asupra procesului de autooxidare în emulsii.

M. *Stoenescu*

Metodă de determinare cantitativă a sulfului în unguente

Farm. G. Velescu
Lucrare efectuată la Fabrica de medicamente „Galenica"

Metodele obișnuite de determinare a sulfului din unguente au la bază separarea excipienților grași, prin extragerea lor cu diferiți solvenți și în final extragerea sulfului cu sulfură de carbon, evaporarea solventului și cîntărirea reziduului.

Aceste metode prezintă de la început inconvenientul coeficientului de solubilitate relativ mare a sulfului în solvenții de extracție întrebuințați, în vederea separării excipienților grași (benzină, cloroform etc.), ducînd în final la erori în minus, care fac ca metodele respective să-și piardă din valoarea lor analitică.

În cazul unguentelor cu conținut mare de excipienți grași, necesitatea întrebuințării de la început a solvenților în volume mai mari duce la pierderea uneori totală a sulfului, care trece în soluție.

În laboratorul de cercetări al Fabricii de medicamente „Galenica" s-a pus la punct o metodă de determinare cantitativă a sulfului din unguente, aplicabilă în toate cazurile, în care unguentele conțin sulf ca atare, sau alături de substanțe active insolubile în sulfură de carbon.

Metoda descrisă mai jos prezintă următoarele avantaje:

1. Precizie.
2. Întrebuințare redusă de solvenți.
3. Aparatură simplă prin îmbinare de căldură și *vacuum*.
4. Rapiditate.

Aparatura necesară

1. O pîlnie cu manta legată la o sursă de aburi.
2. Un balon de sticlă termorezistentă prevăzut cu un tub conductor de aburi.
3. Bec Bunzen.
4. Sită asbest.
5. Pîlnie simplă de sticlă.
6. Capsulă de porțelan sau sticlă.
7. Vas de trompă.

Modul de lucru

Pe pîlnia cu manta se potrivește un filtru de hîrtie, conic (necutat). Se scoate filtrul din pîlnie și se așază în gura unui pahar Berzelius, care are rolul de suport al filtrului. Se cîntărește filtrul plus paharul cu precizie la a doua zecimală.

Se omogenizează unguentul și se aduce cu ajutorul unei baghete, în centrul filtrului (desfăcut) circa 5—6 g unguent, după care se așază din nou filtrul în paharul Berzelius și se cîntărește cu aceeași precizie.

Pîlnia cu manta așezată pe un suport se leagă de balonul cu apă în clocot, care servește ca sursă de vapori, iar tija pîlniei se introduce în flaconul de vid (vasul de trompă).

Se introduce în pîlnie filtrul conținînd produsul, după care se lasă să treacă vaporii din balonul cu apă în clocot, prin mantaua pîlniei. Un-

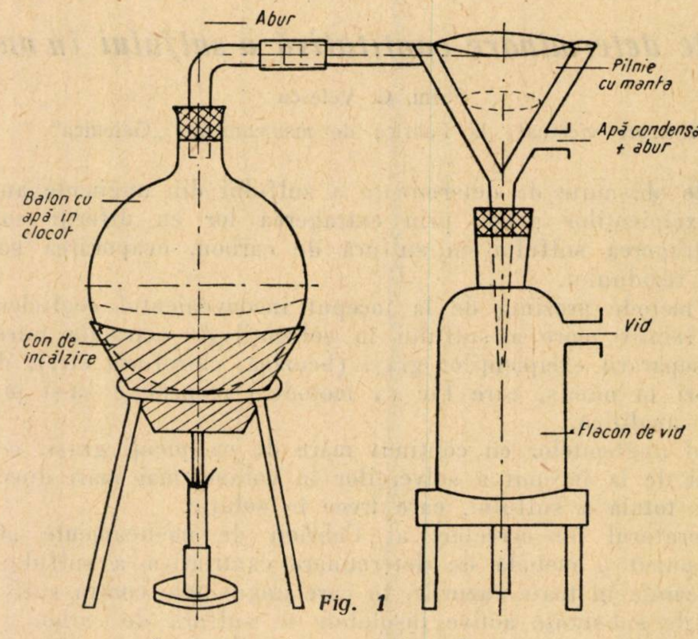


Fig. 1

guentul începe să fuzioneze, iar excipientul să se scurgă în flaconul de vid așezat sub pîlnie. Se introduce vidul în vasul de trompă. Această operație se efectuează cu atenție, utilizînd un vid moderat, pentru a nu rupe filtrul. Unguentul fuzionat, este eliberat de excipientul gras, care este absorbit de vasul de trompă, esorînd astfel filtrul. Operația este terminată, cînd nu se mai preling picături uleioase din pîlnie.

Se oprește aburul, și se întrerupe legătura cu vidul, se scoate filtrul conținînd sulful și se decupează cu atenție părțile superioare.

După răcire, se spală filtrul cu circa 10 ml eter etilic în două porțiuni. Se aduce la pondere constantă o capsulă de porțelan sau de sticlă, deasupra căreia se așază o pîlnie, în care se introduce filtrul degresat. Se spală în porțiuni mici filtrul cu circa 25 ml S_2C *p.a.* prinzînd cantitativ filtratul în capsula tarată.

După dizolvarea totală a sulfului, ceea ce are loc în momentul cînd filtratul este incolor, se evaporă soluția pe baia de apă, apoi se usucă la etuvă la 40—45° timp de o oră, apoi se cîntărește reziduul, determinînd sulful la sută.

$$S\% = \frac{C_1 \times 100}{C_2}$$

Unde C_1 = cantitatea de sulf găsită.
C_2 = cantitatea de unguent luată în lucru.

Articol intrat în redacție la 8.II.1962. Indicele de clasificare: 615.777.8—014.157:545

Metoda de dozare a anhidridei ftalice şi a esterilor acizilor ftalic şi sebacic din aer şi amestecuri

Farm. **Gr. Coşoveanu**
Lucrare efectuată în Laboratorul Fabricii de mase plastice „Bucureşti"

Avîntul luat de prepararea şi prelucrarea materialelor plastice a ridicat pe lîngă multe alte aspecte şi pe acela al toxicităţii lor. Este cunoscut faptul că macromoleculele sînt netoxice, spre deosebire de o serie de adjuvanţi, care ar avea o oarecare toxicitate (plastifianţi, materiale de umplutură, coloranţi, stabilizatori etc.).

Deşi cercetările recente arată că plastifianţii de tipul esterilor acidului ftalic şi sebacic sînt în general netoxici, totuşi, vaporii lor, rezultaţi la prelucrarea materialelor plastice, conţinînd printre alte ingrediente şi aceşti plastifianţi (dibutil şi dioctilftalat, dioctilsebacat etc.), sînt iritanţi ai mucoaselor nazale şi oculare şi provoacă tuse. În contact cu pielea, lichidul dă iritaţii.

Plecînd de la aceste considerente, ne-am gîndit a pune la punct o metodă expeditivă şi în acelaşi timp precisă de dozare a esterilor citaţi. Metoda pusă la punct de noi are la bază metoda Hestrin modificată de Strafford, pentru dozarea esterilor acetici.

Principiul acestei metode constă în saponificarea la rece a esterului acetic, în prezenţa hidroxidului de sodiu, formarea acidului acetohidroxamic cu hidroxilamina şi apoi a complexului de tip Hantzsch de culoare roşie-brună, cu clorura ferică. Culoarea este colorimetrabilă şi proporţională cu cantitatea de ester din probă.

Reacţiile ce ar avea loc ar fi :

$$CH_3-COOR + H_2N-OH \longrightarrow CH_3-CO-NH-OH + R-OH$$

$$3\ CH_3-CO-NH-OH + FeCl_3 \longrightarrow \left[\begin{array}{l} CH_3-C{=}O\searrow \\ \quad\ | \\ \ \ HN-O\nearrow \end{array}\right]_3 Fe + 3\ HCl$$

O serie de metode citate de literatură pentru dozarea ftalaţilor (formarea fluoresceinei, fenolftaleinei, chinizarinei) sînt preţioase, însă foarte laborioase.

Întrucît la prepararea acestor plastifianţi se utilizează anhidridă ftalică, avînd şi ea oarecare toxicitate, ne-am gîndit a extinde metoda şi asupra dozării ei. Rezultatele obţinute sînt satisfăcătoare.

Partea experimentală

I. Reactivi

1. Alcool etilic 96% ($CH_3—CH_2—OH$).
2. Hidroxilamină clorhidrică ($H_2N—OH.HCl$) p.a. — soluție 20% — se poate păstra maximum 2 săptămîni la frigider. Este de preferat însă a se prepara extemporaneu cantitatea necesară probelor de dozat.
3. Acid clorhidric (HCl) p.a. soluție 50% (în volume) — se diluează acidul clorhidric în părți egale cu apă.
4. Hidroxid de sodiu ($NaOH$) p.a. soluție 20%.
5. Clorură ferică ($FeCl_3.6H_2O$) p.a. — soluție 12% — se dizolvă 12 g clorură ferică în acid clorhidric 0,1 M și se completează la 100 ml cu acid de aceeași molaritate.

II. *Soluția standard de lucru*

Se cîntărește un balon cotat de 50 ml conținînd circa 10 ml alcool etilic. Se recîntărește după adăugarea unei cantități de ftalat, sebacat sau anhidridă ftalică și apoi se completează la semn cu alcool etilic. În cazul anhidridei ftalice, dizolvarea se face în alcool la cald. Se calculează cantitatea de ester sau anhidridă în mg/ml de soluție. Noi am cîntărit cîte 0.250 g dibutilftalat, dioctilftalat, dioctilsebacat și anhidridă ftalică. 1 ml din fiecare soluție corespunde la 5 mg ftalați, sebacat și anhidridă ftalică.

III. *Curba de etalonare la colorimetrul fotoelectric*

În baloane cotate de 50 ml, perfect uscate, se iau cîte 1, 2, 3, ml soluție corespunzînd la 5, 10, 15 mg dibutilftalat, dioctilftalat, dioctilsebacat și anhidridă ftalică. Peste probe se adaugă reactivii și se prelucrează așa cum se va arăta mai jos. Cu rezultatele obținute se trasează curbe de etalonare, satisfăcător liniare (fig. 1).

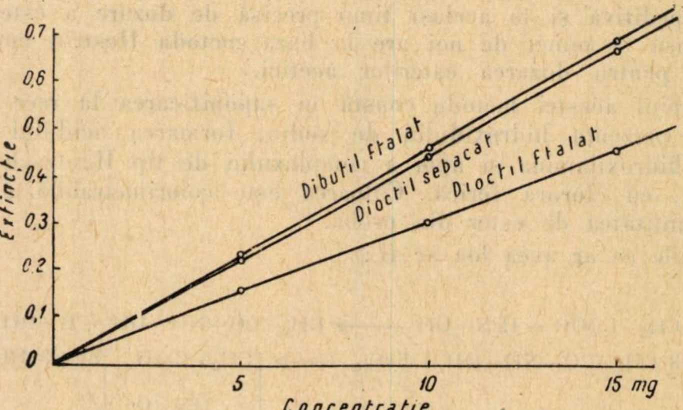


Fig. 1

IV. *Recoltarea probelor*

Recoltarea probelor în cazul ftalaților și sebacaților se face în vase de absorbție cu bule, cu $\Phi = 2$ cm, conținînd 10 ml alcool, cu un debit de 4 l/min. Cantitatea de aer recoltată este de 25—100 l, în funcție de concentrațiile lor în atmosferă.

În cazul anhidridei ftalice, ținînd seama de proprietatea ei de a sublima, recoltarea se face cu ajutorul unei alonje sau tub de sticlă, cu un debit de 1—4 l/min. (fig. 2).

V. *Dozarea probelor*

Alcoolul în care s-a făcut recoltarea se transvazează într-un balon cotat de 50 ml, perfect uscat. Vasul de recoltare se spală cu 2—3 ml alcool etilic și lichidul se aduce și el în balonul cotat.

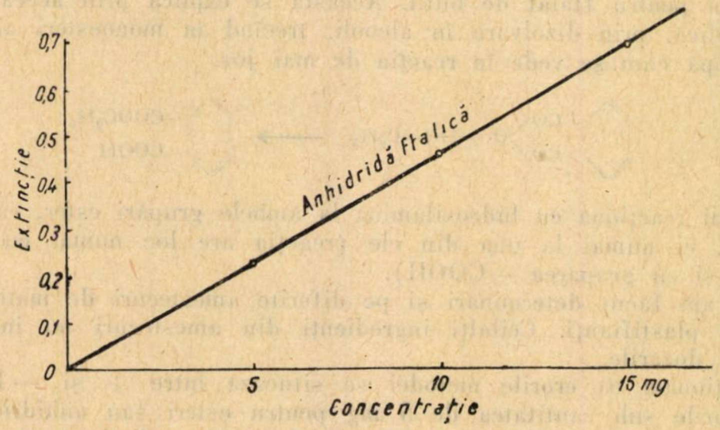


Fig. 2

În cazul anhidridei ftalice se face spălarea alonjii sau a tubului cu alcool etilic cald. Dacă prin spălare cantitatea de alcool este mai mare de 10 ml, atunci proba se concentrează la 10 ml, sau se aduce la 20 ml și se ia un aliquot de 10 ml.

Probelor astfel obținute, li se adaugă :

— 2 ml soluție hidroxilamină clorhidrică (2). Se agită.

— 2 ml soluție hidroxid de sodiu soluție 20% (3). Se lasă în contact 1 minut, după care proba se fierbe timp de 5 minute.

După răcire, se adaugă :

— 2 ml soluție acid clorhidric 50% (4) și se agită balonul 2 minute, după care se adaugă :

— 5 ml soluție clorură ferică 12% (5). Se agită balonul, după care se completează cu apă distilată la semn. Dacă în partea de sus a balonului apare o spumă, se filtrează proba prin vată în cuva de 100 ml a colorimetrului, se completează cu apă distilată și după amestecare se face citirea cu ajutorul filtrelor verzi. Noi am lucrat cu colorimetrul fotoelectric Lange md. VII.

Stabilirea punctelor 0 și 100 ale aparatului se face cu ajutorul unei cuve de 100 ml conținînd apă distilată.

VI. *Calculul*

Extincțiile citite corespund unui anumit număr de mg de pe scara etalon. Cantitatea găsită se află în cantitatea de aer recoltată. Se raportează apoi rezultatele la 1 000 l aer (noi am recoltat cantitatea de 50 și 100 l).

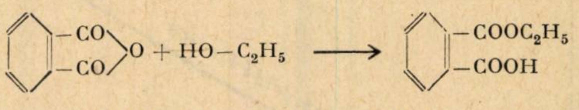
Deci :

A l aer	a mg ftalat, sebacat sau anhidridă ftalică
1 000 l aer	x

$$x = \frac{1000 \times a}{A} = \text{mg esteri sau anhidridă la m}^3 \text{ aer}$$

În cazul calculării factorului de pantă, calculul se simplifică.

După cum se vede panta curbei pentru anhidrida ftalică se suprapune celei pentru ftalat de butil. Aceasta se explică prin aceea că anhidrida ftalică, prin dizolvare în alcooli, trecînd în monoesteri ai acidului ftalic, după cum se vede în reacția de mai jos,



nu va mai reacționa cu hidroxilamina la ambele grupări ester, ca în cazul ftalaților, ci numai la una din ele (reacția are loc numai cu gruparea ester nu și cu gruparea —COOH).

Noi am făcut determinări și pe diferite amestecuri de materie primă conținînd plastifianți. Ceilalți ingredienți din amestecuri nu influențează cu nimic dozările.

Menționăm că erorile metodei se situează între + și —1% și că determinările sub cantitatea de 5 mg pentru esteri sau anhidridă ftalică nu sînt chiar mulțumitoare, întrucît sub această limită culoarea complexului nu mai este roșie-brună, ci galbenă-portocalie.

Pentru confirmarea justeței metodei, dăm mai jos cîteva date practice obținute pe amestecuri conținînd plastifianți, ca și pe diferite concentrații de plastifianți ca atare :

Tabelul I

Cantitatea de amestec	Conținutul teoretic de plastifiant	Determinat	Eroarea
500 mg	18,1 mg		
Amestec malaxat	Ftalat	18 mg	−0,56%
500 mg	18,1 mg		
Amestec malaxat	Ftalat	18,2 mg	+0,55%
51 mg			
Amestec malaxat	14,5 mg ftalat	14,4 mg	−0,69%

Plastifiantul utilizat	Cantitatea cîntărită	Determinat	Eroarea
Dibutilftalat	8,66 mg	8,7 mg	+0,46%
Dibutilftalat	20,2 mg	20 mg	−1%
Dioctilftalat	6,07 mg	6 mg	−1,16%
Dioctilsebacat	12,9 mg	13 mg	+0,8%
Dioctilsebacat	5,22 mg	5,2 mg	−0,39 %
Anhidridă ftalică	5 mg	5 mg	—

Rezultate bune se obțin și dacă volumul final este de 25 ml, în loc de 100 ml. În aceste condiții, curba se execută pe interval restrîns de concentrații.

Concluzii

Din experimentările noastre se desprind următoarele observații asupra metodei :

— este expeditivă și precisă în limitele arătate și necesită, datorită saponificării efectuate în 5 minute, un timp total de lucru de 15 minute, timp cu mult redus față de celelalte metode expuse în literatură ;

— metoda folosește reactivi curent întrebuințați în laborator ;

— este utilă atît din punct de vedere toxicologic, cît și chimic la determinarea ftalaților și sebacaților din amestecuri malaxate, precum și a conținutului în ftalați și sebacați al plastifianților ;

— se poate aplica tuturor esterilor acidului ftalic și sebacic.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXEEVA N. V., ANDRONOV B. E., GURVIȚI S. S., JITKOVA A. S. — Determinarea substanțelor în atmosfera uzinelor (traducere din limba rusă), I.D.T., București, 1955, p. 258—261.
2. ARMĂȘESCU I. — *Farmacia (București)*, 1961, nr. 8, p. 471—481.
3. JACOB M. — The Analytical Chemistry of Industrial Poisons, ed. a II-a, vol. I, Hazards and Solvents, 1949, p. 665—666.
4. LAZAREV N. V. — Substanțe chimice nocive în industrie (traducere din limba rusă), vol. I, Editura tehnică, București, 1954, p. 441—445.
5. LEFAUX R. — Toxicologie des matieres plastiques et des composes macromoleculaires, Ed. Masson, Paris, 1952.
6. NENIȚESCU C. — Tratat elementar de chimie organică, Editura tehnică, București, 1958, vol. I, p. 652, vol. II, p. 533—534, 541.
7. ȘTRAFFORD W., STROUTE C. R., STUBBINGS N. V. — The Determination of Toxic Substances, Cambridge, 1956, p. 1—4.
8. SWANN M. H. — *Ann. Chemistry*, 1957, vol. 29, p. 1 352—53.
9. * * * — Reactivi și produse chimice (traducere din limba rusă), Editura tehnică, București, 1956, p. 537—538.
10. * * * — Toxice industriale, I.D.T., București, 1955, p. 94—95.

Articol intrat în redacție la 5.II. 1962.

Indicele de clasificare: 613.6:678.5 și 547.584:678.5.

REFERATE

CONTRIBUȚII LA REACȚIA MELUBRINEI ȘI NOVALGINEI CU P-DIMETILAMINOBENZALDEHIDA, PARTEA A II-A: DETERMINAREA FOTOMETRICĂ A COMPUȘILOR, **A. Végh, Gh. Szász, P. Kertész.** Acta pharm. hung. 1961, XXXI, 2, 49—54

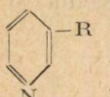
Metoda fotometrică este aplicabilă la determinarea cantitativă a soluțiilor incolore de novalgină și melubrină. Extincția reacției de colorare cu p-dimetilaminobenzaldehidă se măsoară la 420 mμ.

S-a luat mai îndeaproape în studiu reacția melubrinei cu p-dimetilaminobenzaldehida. S-a stabilit că aceasta din urmă reacționează cu aminoantipirina (prezentă în soluția apoasă a melubrinei) și că degradarea melubrinei nu este complectă. Produsul reacției este o bază Schiff, care a fost sintetizată și analizată.

A. Schweiger

DETERMINAREA FOTOCOLORIMETRICĂ A RONICOLULUI, TRAFURILULUI ŞI A CHOLAMIDEI CU AJUTORUL ACIDULUI FOSFOMOLIBDIC, **M. Smaga şi T. Pelezar**, Diss. Pharm., 1960, t. XII, nr. 4, p. 275—280

b-piridincarbonolul sau ronicolul (I), esterul tetrahidrofurfurilic al acidului nicotinic sau trafurilul (II), şi hidroximetilamida acidului nicotinic sau cholamida (III) sînt precipitate din soluţie cu ajutorul acidului fosfomolibdic sub formă de precipitate galbene cristaline, care sînt greu solubile în apă.



R = —CH_2OH (I)

R = —CO.O.CH_2 — (II)

R = —CO—NH—CH_2OH (III)

Precipitatele de fosfomolibdaţi ai compuşilor de mai sus, după filtrare şi spălare, sînt dizolvate în soluţie 0,1 n NaOH. Apoi soluţiile au fost diluate şi acidulate cu acid sulfuric conţinînd molibdat de amoniu. Molibdenul (conţinut în precipitat) a fost apoi redus, cu ajutorul acidului ascorbic în pulbere, la albastru de molibden.

Folosind un domeniu de concentraţii de 4—22 mg, filtrul cu λ—700 mμ cuva de 1 ml, intensitatea coloraţiei s-a supus legii Lambert-Beer.

Metoda descrisă a fost folosită pentru determinarea produsului (I) în substanţă, fiole şi în tablete, produsul (II) în substanţă şi în tinctură, şi cholamida (III) în substanţă şi în tablete, cu o eroare de ± 3%.

I. Popa

STUDII ASUPRA FLAVONIDELOR IN SPECIILE GENULUI HYPERICUM L, NOTA I, ANALIZA CROMATOGRAFICA A FLAVONELOR, **A. Michaluk**, Diss. Pharm., 1960, t. XII, nr. 4, p. 311—323

Prezenţa flavonelor în extractul cloroformic şi metanolic din *Hypericum perforatum* L. a fost demonstrată cromatografic. Folosind cromatografia bidimensională, pe de o parte, cu solventul n-butanol-acid acetic-apă şi, pe de alta, acid acetic 3%, glicozizii flavonolici au fost repede separaţi de agliconii lor. Rutinul, hiperozidul, quercitrinul şi quercetina şi acizii cafeic şi clorogenic au fost găsiţi în *Hypericum perforatum* L. Două pete în cromatogramă, arătate de autor prin *M* şi *N*, par pînă acuma să fie produse de substanţe flavonice neidentificate. S-au făcut, de asemenea analize cromatografice comparative asupra flavonelor din *Hypericum maculatum* şi *Hypericum acutum* Mnch. Ambele specii conţin hiperozid, quercitrin, quercetin şi acizii cafeic şi clorogenic, însă rutinul nu era prezent.

I. Popa

Date în legătură cu variaţia conţinutului în principii active a unor droguri vegetale prin conservare

Maria Retezeanu, farm. **C. Constantinescu**

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Drogurile vegetale, după cum se știe, își datorează folosirea în terapeutică prezenței, fie în celule, fie în spațiile lor extracelulare a uneia sau mai multor substanțe chimice, cu activitate farmacodinamică bine determinată asupra organismului uman și animal. Aceste substanțe chimice, denumite și principii active vegetale, în marea lor majoritate sînt de natură organică și iau naștere în celula vie, prin procese biochimice, care abia în zilele noastre sînt pe punctul de a fi elucidate definitiv cu ajutorul elementelor marcate.

Multe principii active vegetale, o dată formate în plantă, nu suferă, prin recoltarea organelor care le conțin, modificări calitative și cantitative importante, dacă se iau anumite precauții la uscarea, depozitarea și conservarea lor. Cu toată stabilitatea lor, nu trebuie să pierdem din vedere că principiile active vegetale, datorită naturii lor organice, chiar în stare pură, sînt susceptibile să-și modifice structura chimică sub influența unor factori externi ca : umiditate, căldură, lumină etc. ; aceste modificări însă se accentuează și mai mult în drogul păstrat în condiții defectuoase, datorită sistemelor enzimatice complexe ce le conțin, sisteme care se reactivează de cele mai multe ori sub influența umidității și a variațiilor bruște de temperatură.

Gama de modificări, pe care o suferă principiile active din drogurile vegetale sub influența factorilor externi și a sistemelor enzimatice, este destul de variată, cum sînt unele procese comune de hidroliză (glicozidele, în general, și cele cardiotonice, în special), de oxidare (oximetilantrachinonele), de izomerizare (alcaloizii din cornul secarei) etc. De cele mai multe ori aceste modificări sînt însoțite de o diminuare a activității terapeutice și chiar de dispariția ei.

Acest fapt a determinat o serie de autori (4, 6, 9) să cerceteze variația conținutului în principii active ale plantelor medicinale, în funcție de timpul de conservare. Se știe că o conservare adecvată asigură integritatea calitativă și cantitativă a principiilor active ale drogurilor. Aceste date au dat posibilitatea să se susțină că drogul trebuie să aibă inițial un conținut în umiditate, cît mai scăzut, iar conservarea să se facă în

depozite uscate și bine aerisite. Temperatura și umiditatea depozitului să fie cît mai constantă (1, 4, 5, 7, 10).

Golovko și Rojko (4), prin cercetările făcute, precizează că durata de păstrare variază de la drog la drog, menționînd valabilitatea lor în timp de 6 luni pînă la mai mulți ani.

În prezent în U.R.S.S. — Țanii din cadrul Ministerului Sănătății, în colaborare cu o serie de institute, laboratoare și depozite farmaceutice, studiază schimbările care pot surveni în drogurile vegetale în timpul conservării.

Direcția generală farmaceutică din cadrul Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale, căreia îi revine rolul de a controla și pune la dispoziție bolnavilor medicamente cu acțiune terapeutică certă și constantă, a repartizat pentru studii institutului nostru următoarele probleme :

— variațiile conținutului în principii active ale drogurilor vegetale în condițiile de conservare din țara noastră ;

— variațiile în greutate pe care le prezintă în timp drogurile vegetale din diferite depozite de medicamente din țară cu scopul de a se stabili coeficienți științifici de care să se țină seama la aprecierea pierderilor reale prin conservare a plantelor medicinale.

În lucrarea de față vom prezenta rezultatele la care ne-au condus cercetările noastre în legătură cu prima problemă.

MATERIALUL ȘI TEHNICA DE LUCRU

Cercetările noastre au fost efectuate pe 18 sortimente de droguri vegetale indigene și de import. În alegerea acestor sortimente noi am ținut seama, atît de frecvența circulației lor, cît și de natura principiilor active pe care le conțin, punîndu-se un accent deosebit pe plantele cu glicozide, alcaloizi și uleiuri esențiale — principii dintre cei mai susceptibili de modificări calitative și cantitative prin depozitarea defectuoasă a drogurilor respective. După omogenizare, fiecare sortiment a fost analizat, acordîndu-se o atenție deosebită conținutului în principii active și umidității ; apoi fiecare sortiment a fost împărțit în 4 loturi, aproximativ de aceeași greutate și fiecare lot, fie *in toto*, fie *in pulvis* a fost introdus în pungi de hîrtie căptușite cu hîrtie pergaminată, ambalaj folosit în mod curent în depozitele noastre de medicamente și citat de literatură ca un ambalaj corespunzător (3).

Cele 4 loturi ambalate, din fiecare sortiment, au fost distribuite pentru conservare astfel :

1 lot la depozitul de medicamente al Oficiului central farmaceutic ;

1 lot la depozitul de medicamente al Oficiului farmaceutic al Capitalei;

1 lot la depozitul de medicamente al Oficiului farmaceutic regional Cluj ;

1 lot la depozitul de medicamente al Oficiului farmaceutic regional Constanța.

Primele 3 depozite de medicamente au fost încălzite în timpul iernii, prezentînd temperatura medie anuală de 20,7°, iar umiditatea medie de 54,8%. Depozitul de medicamente al Oficiului farmaceutic regional Con-

stanța a fost încălzit periodic și prezenta temperatura medie anuală de 18° și umiditatea medie de 68 %.

Analizînd minimele și maximele temperaturii și umidității în cursul celor 3 ani de studiu constatăm variații importante, după cum se poate observa din tabelele I și II.

Tabelul I

Temperatura medie anuală în depozite, exprimată în grade; anii de experimentare

	1957			1958			1959		
	București *	Cluj	Constanța	București	Cluj	Constanța	București	Cluj	Constanța
Media anuală :	22,80	20,50	18,00	21,70	20,00	16,50	19,00	20,00	18,50
Minima :	16,00	17,80	11,42	16,90	15,35	10,10	15,00	18,00	13,84
Maxima :	27,88	24,45	26,14	27,04	24,01	24,00	21,00	23,39	26,47

Tabelul II

Umiditatea medie anuală în depozite, exprimată la % : anii de experimentare

	1957			1958			1959		
	București*	Cluj	Constanța	București	Cluj	Constanța	București	Cluj	Constanța
Media anuală	68,65	50,00	75,32	54,00	54,12	65,44	42,09	60,00	63,00
Minima :	51,00	36,00	47,00	40,14	28,14	33,50	39,00	46,36	41,81
Maxima :	79,52	60,88	97,50	62,00	85,00	78,00	46,00	78,09	77,14

* Deoarece variațiile între cele două depozite din București nu au prezentat diferențe, redăm în tabel rezultatele obținute numai de la Depozitul Oficiului central farmaceutic.

Tehnica de lucru folosită de noi a constat în urmărirea trimestrială, timp de 3 ani, a conținutului în principii active și a umidității fiecărui lot din cele 18 sortimente repartizate în cele 4 depozite amintite mai sus. Dozarea umidității s-a făcut prin metoda înscrisă în Farmacopeea Romînă, ediția a VII-a, iar determinarea principiilor active s-a făcut de la caz la caz, fie prin metoda respectivă din F.R. VII, fie prin alte metode mai sensibile și exacte.

De la început precizăm că pentru a putea să ne dăm seama de variația conținutului în principii active ale drogurilor luate în studiu toate determinările de principii active sînt raportate la produsul fără umiditate. De asemenea, am considerat util ca rezultatele să fie prezentate pe categorii de droguri cu principii active de aceeași natură, iar rezultatele obținute pentru fiecare categorie de drog sînt consemnate în tabelele III, IV și V, unde sînt redate pierderile raportate la 100 g drog și 100 g principii active.

Privind variația conținutului în alcaloizi, raportată la drogurile

Depozite	Umiditatea drogului la intrarea în depozit	Durata de conservare 1957 (pe trimestre)				Pierderi totale în primul an în principii active la 100 g drog	Durata de conservare 1958 (pe trimestre)			
		I	II	III	IV		I	II	III	IV
București		0,38	0,37	0,38	0,38	0,00	0,38	0,37	0,38	0,37
Cluj	8,62	0,38	0,38	0,37	0,38	0,00	0,38	0,38	0,37	0,37
Constanța		0,38	0,37	0,38	0,38	0,00	0,38	0,37	0,38	0,37
București		0,64	0,64	0,63	0,60	0,04	0,60	0,59	0,58	0,59
Cluj	8,73	0,64	0,64	0,62	0,61	0,03	0,61	0,60	0,60	0,60
Constanța		0,64	0,64	0,62	0,62	0,02	0,62	0,62	0,61	0,61
București		0,063	0,063	0,060	0,057	0,006	0,057	0,056	0,056	0,056
Cluj	6,30	0,063	0,063	0,060	0,056	0,007	0,056	0,055	0,055	0,055
Constanța		0,063	0,063	0,060	0,055	0,008	0,055	0,055	0,055	0,055
București		2,32	2,30	2,28	2,26	0,06	2,26	2,24	2,22	2,20
Cluj	10,24	2,32	2,30	2,26	2,24	0,08	2,24	2,23	2,25	2,20
Constanța		2,32	2,29	2,24	2,23	0,09.	2,23	2,20	2,18	2,17
București		0,76	0,75	0,74	0,62	0,14	0,62	0,61	0,61	0,61
Cluj	9,20	0,76	0,76	0,73	0,66	0,10	0,66	0,64	0,62	0,62
Constanța		0,76	0,75	0,73	0,66	0,10	0,66	0,63	0,61	0,60
București		3,35	2,70	2,50	2,10	1,25	2,10	2,02	1,90	1,80
Cluj	9,10	3,35	2,75	2,40	2,17	1,18	2,10	2,00	1,95	1,95
Constanța		3,35	2,70	2,48	2,10	1,25	2,09	2,05	2,00	2,00

Privind variația conținutului în glicozide, raportată la drogurile

Depozite	Umiditatea drogurilor la intrarea în depozit	Durata de conservare 1957 (pe trimestre)				Pierderi totale în primul an în principii active la 100 g drog	Durata de conservare 1958 (pe trimestre)			
		I	II	III	IV		I	II	III	IV
București		0,35	0,34	0,34	0,35	0,00	0,35	0,34	0,35	0,34
Cluj	8,42	0,35	0,36	0,35	0,34	0,01	0,33	0,34	0,35	0,34
Constanța		0,35	0,34	0,33	0,33	0,02	0,33	0,33	0,34	0,33
București		3,80	3,79	3,78	3,80	0,00	3,80	3,79	3,78	3,75
Cluj	8,31	3,80	3,78	3,79	3,78	0,02	3,78	3,77	3,76	3,80
Constanța		3,80	3,80	3,79	3,78	0,02	3,77	3,74	3,76	3,75
București		0,77	0,73	0,73	0,69	0,08	0,62	0,61	0,61	0,61
Cluj	7,32	0,77	0,68	0,68	0,66	0,11	0,65	0,65	0,65	0,65
Constanța		0,77	0,68	0,66	0,66	0,11	0,66	0,66	0,65	0,65
București		0,68	0,66	0,46	0,42	0,26	0,36	0,36	0,36	0,36
Cluj	5,91	0,68	0,64	0,44	0,44	0,24	0,40	0,40	0,39	0,39
Constanța		0,68	0,58	0,40	0,40	0,28	0,40	0,38	0,38	0,38

Tabelul III

vegetale fără umiditate, în funcție de durata de conservare

Pierderi totale în al doilea an, în principii active la 100 g drog	Durata de conservare 1959 (pe trimestre)				Umiditatea la sfîrșitul anului 1959	Pierderi totale, în al treilea an, în principii active la 100 g drog	Pierderi totale în principii active, după 3 ani, raportate la 100 g drog	Pierderi totale în principii active, după 3 ani raportate la 100 g alcaloizi
	I	II	III	IV				
	Folium Belladonnae — pulvis							
0,01	0,37	0,38	0,37	0,37	7,00	0,00	0,01	2,63
0,01	0,37	0,37	0,38	0,37	8,70	0,00	0,01	2,63
0,01	0,37	0,36	0,36	0,36	9,80	0,01	0,02	5,26
	Radix belladonnae — pulvis							
0,01	0,59	0,59	0,58	0,58	6,57	0,01	0,06	9,37
0,01	0,60	0,59	0,60	0,60	8,00	0,00	0,04	6,25
0,01	0,61	0,60	0,60	0,60	10,60	0,01	0,04	6,25
	Folium. hyoscyami — pulvis							
0,001	0,055	0,055	0,055	0,055	5,87	0,001	0,008	12,69
0,001	0,055	0,055	0,055	0,055	6,64	0,001	0,008	12,69
0,001	0,055	0,054	0,054	0,054	7,54	0,001	0,009	14,30
	Semen colae — in toto							
0,06	2,20	2,20	2,58	2,17	10,48	0,03	0,15	6,46
0,04	2,20	2,20	2,20	2,20	10,42	0,00	0,12	5,17
0,06	2,17	2,17	2,10	2,08	12,56	0,09	0,24	10,34
	Tuber aconiti — concis							
0,01	0,61	0,60	0,60	0,59	8,17	0,02	0,17	22,46
0,04	0,62	0,61	0,60	0,60	10,16	0,02	0,16	21,05
0,06	0,60	0,59	0,58	0,58	10,28	0,02	0,18	23,68
	Radix veratri — pulvis							
0,30	1,80	1,79	1,80	1,80	7,19	0,00	1,55	46,26
0,22	1,95	1,93	1,91	1,80	9,35	0,15	1,55	46,26
0,10	1,98	1,96	1,95	1,95	10,65	0,05	1,40	41,79

Tabelul IV

vegetale fără umiditate, în funcție de durata de conservare

Pierderi totale, în al doilea an, în principii active la 100 g drog	Durata de conservare 1959 (pe trimestre)				Umiditatea la sfîrșitul anului 1959	Pierderi totale, în al treilea an, în principii active la 100 g drog	Pierderi totale în principii active, după 3 ani, raportate la 100 g drog	Pierderi totale în principii active, după 3 ani, raportate la 100 g glicozid
	I	II	III	IV				
	Folium digitalis — pulvis							
0,01	0,35	0,36	0,34	0,35	8,61	0,00	0,01	2,85
0,00	0,34	0,33	0,35	0,34	8,23	0,00	0,01	2,85
0,00	0,33	0,34	0,33	0,33	7,13	0,00	0,02	5,71
	Cortex frangulae — concis							
0,00	3,78	3,76	3,76	3,80	8,47	0,00	0,00	0,00
0,03	3,75	3,74	3,74	3,73	8,97	0,02	0,07	1,84
0,03	3,75	3,77	3,76	3,73	10,18	0,02	0,07	1,84
	Semen sinapis Nigrae							
0,08	0,60	0,60	0,59	0,59	5,52	0,02	0,18	23,37
0,01	0,65	0,64	0,64	0,64	6,84	0,01	0,13	16,88
0,01	0,63	0,62	0,55	0,50	7,56	0,15	0,27	35,06
	Farina sinapis							
0,06	0,36	0,36	0,34	0,34	5,30	0,02	0,34	50,00
0,05	0,39	0,39	0,39	0,39	5,91	0,00	0,29	42,64
0,02	0,36	0,34	0,30	0,28	6,49	0,10	0,40	58,82

Privind variația conținutului în ulei eteric, raportată la drogurile

Depozite	Umiditatea drogurilor la intrarea în depozit	Durata de conservare 1957 (pe trimestre)				Pierderi totale, în primul an, în principii active la 100 g drog	Durata de conservare 1958 (pe trimestre)			
		I	II	III	IV		I	II	III	IV
							A. Droguri cu uleiuri eterice			
							Folium menthae — in toto			
București		2,54	2,10	2,10	2,08	0,46	2,07	2,05	1,91	1,91
Cluj	11,10	2,54	2,20	2,10	2,07	0,47	1,94	1,92	1,90	1,88
Constanța		2,54	2,20	2,10	2,07	0,47	2,00	1,90	1,88	1,86
							Flores chamomillae — in toto			
București		0,68	0,66	0,65	0,64	0,04	0,63	0,60	0,60	0,58
Cluj	9,32	0,68	0,66	0,65	0,66	0,02	0,65	0,60	0,58	0,55
Constanța		0,68	0,67	0,66	0,65	0,03	0,64	0,63	0,60	0,56
							Cortex aurantii—fructus, var. dulcis—in toto			
București		2,34	2,10	2,00	1,76	0,58	1,47	1,45	1,45	1,45
Cluj	11,43	2,34	2,00	1,80	1,60	0,74	1,03	1,00	1,00	0,99
Constanța		2,34	1,80	1,50	1,40	0,94	1,40	1,40	1,20	1,03
							Cortex cinnamomi—in toto			
București		1,78	1,76	1,74	1,70	0,08	1,68	1,67	1,60	1,58
Cluj	9,51	1,78	1,75	1,73	1,69	0,09	1,68	1,67	1,59	1,56
Constanța		1,78	1,76	1,75	1,68	0,10	1,66	1,66	1,60	1,55
							Folium. eucalipti—in toto			
București		2,44	2,42	2,40	2,40	0,04	2,40	2,40	2,39	2,38
Cluj	6,75	2,44	2,40	2,40	2,39	0,05	2,39	2,38	2,38	2,37
Constanța		2,44	2,41	2,41	2,40	0,04	2,39	2,39	2,38	2,37
							Fructus coriandri			
București		0,91	0,83	0,83	0,80	0,11	0,80	0,80	0,80	0,80
Cluj	10,12	0,91	0,91	0,91	0,90	0,01	0,90	0,90	0,89	0,89
Constanța		0,91	0,90	0,87	0,85	0,06	0,85	0,85	0,84	0,83
							Fructus anisi vulgaris—in toto			
București		2,27	2,25	2,15	2,11	0,16	2,10	2,00	1,90	1,80
Cluj	8,14	2,27	2,24	2,10	2,00	0,27	2,00	1,90	1,80	1,75
Constanța		2,27	2,20	2,12	2,04	0,23	2,00	1,95	1,85	1,80
							Fructus foeniculi — in toto			
București		5,95	5,90	5,80	5,75	0,20	5,74	5,70	5,65	5,56
Cluj	8,08	5,95	5,80	5,65	5,51	0,44	5,52	5,49	5,45	5,45
Constanța		5,95	5,83	5,70	5,57	0,38	5,56	5,56	5,55	5,50

Din examinarea acestor tabele se desprind următoarele constatări după 3 ani de conservare:

1. *Droguri cu alcaloizi*

Frunzele de beladona, ca și cele de hioscian, au prezentat o pierdere cuprinsă între 2,63 și 14,30%, raportate la 100 g de alcaloizi. Alcaloizii acestor droguri se dovedesc a fi foarte stabili, mai ales ținînd seama că drogurile s-au păstrat sub formă de pulbere. Pentru rădăcina de beladonă,

Tabelul V

vegetale fără umiditate, în funcție de durata de conservare

Pierderi totale, în al doilea an, în principii active la 100 g drog	Durata de conservare 1959 (pe trimestre)				Umiditatea la sfîrșitul anului 1959	Pierderi totale, în al treilea an, în principii active la 100 g drog	Pierderi totale în principii active, după 3 ani, raportate la 100 g drog	Pierderi totale în principii active, după 3 ani, raportate la 100 g ulei eteric
	I	II	III	IV				
0,17	1,91	1,91	1,90	1,89	9,95	0,02	0,65	25,50
0,19	1,88	1,86	1,86	1,73	11,28	0,15	0,81	31,89
0,21	1,86	1,85	1,80	1,78	10,61	0,08	0,76	29,92
0,06	0,56	0,50	0,50	0,46	7,33	0,12	0,22	32,35
0,11	0,50	0,49	0,48	0,45	9,20	0,10	0,23	33,82
0,09	0,50	0,48	0,47	0,46	8,80	0,10	0,22	32,35
0,31	1,40	1,35	1,05	0,79	7,39	0,66	1,55	66,24
0,61	0,99	0,99	0,86	0,80	10,40	0,19	1,54	65,81
0,37	1,03	0,90	0,83	0,81	0,84	0,22	1,53	65,38
0,12	1,55	1,50	1,48	1,44	9,21	0,34	0,34	19,10
0,13	1,54	1,50	1,44	1,40	9,34	0,16	0,38	21,36
0,13	1,53	1,49	1,45	1,42	10,12	0,13	0,36	20,22
0,02	2,38	2,38	2,37	2,36	6,37	0,02	0,08	3,27
0,02	2,37	2,37	2,37	2,36	7,35	0,01	0,08	3,27
0,03	2,37	2,37	2,37	2,37	6,89	0,00	0,07	2,86
0,00	0,80	0,80	0,80	0,80	7,59	0,00	0,11	12,08
0,01	0,85	0,85	0,80	0,76	7,95	0,13	0,15	16,48
0,02	0,82	0,80	0,78	0,75	8,20	0,08	0,16	17,57
0,31	1,78	1,75	1,70	1,62	7,59	0,18	0,65	28,63
0,25	1,75	1,70	1,70	1,70	6,82	0,05	0,57	25,11
0,24	1,75	1,70	1,65	1,60	7,72	0,20	0,67	29,51
0,19	5,50	5,50	5,45	5,39	7,75	0,17	0,56	9,41
0,08	5,40	5,35	5,25	5,21	7,73	0,22	0,74	12,43
0,07	5,50	5,49	5,48	5,47	10,70	0,03	0,48	8,00

care a fost conservată tot sub formă de pulbere, se constată o pierdere minimă cuprinsă între 6,3 și 9,4% raportată la 100 g de principiu activ. Nucile de Cola păstrate sub forma *in toto* prezintă, de asemenea, o pierdere minimă cuprinsă între 6,5 și 10,3%, raportată tot la 100 g alcaloizi.

Tuberile de aconit și rădăcinile de veratru, în schimb, prezintă o scădere mai accentuată. Astfel la tuberile de aconit pierderile au fost cuprinse între 21 și 23,7%, iar pentru rădăcina de veratru între 42 și

46%, raportate la 100 g de principiu activ, fie că acesta din urmă a fost conservată sub formă de pulbere sau *in toto*.

Ceea ce este de remarcat la aceste două droguri este că pierderea cea mai substanțială se produce în primul an de conservare.

II. *Droguri cu glicozide*

Coaja de frangula în decursul celor 3 ani de conservare a prezentat variații foarte mici pînă la 1,84%, raportate la 100 g de principiu activ, determinîndu-se oximetilantrachinonele pe cale fotocolorimetrică (2).

Frunzele de digitala, cărora li s-au determinat, timp de 3 ani, conținutul în glicozide totale, după metoda chimică. Tattje (8) arată o scădere minimă cuprinsă între 2,8 și 5,7%, raportată la 100 g de principiu activ. Credem că în cazul drogurilor cu glicozide procentul între forma glicozidică și liberă printr-o metodă de dozare adecvată va putea preciza valoarea terapeutică a drogurilor.

Semințele de muștar negru au prezentat, în primul an de experimentare, o pierdere în sinigrozid, exprimată în izotiocianat de alil, cuprinsă între 16,88 și 35,06%, raportată la 100 g principiu activ.

Păstrată sub formă de făină de muștar, pierderile în sinigrozid după 3 ani de conservare sînt de 42,64—58,82%.

În general, la muștar se constată o pierdere mai pronunțată, datorită umidității crescute a mediului de depozitare, provocînd hidroliza sinigrozidului. Acest lucru se constată mai ales la Depozitul Constanța, unde variațiile în umiditate au fost mai accentuate decît la celelalte depozite. Datele noastre confirmă pe ale altor cercetători (9), care atrag atenția că făina de muștar prin conservare își pierde din conținutul în sinigrozid dacă umiditatea este mai mare de 60%, cifră depășită în anumite perioade ale anului de depozitul farmaceutic Constanța.

Pierderile în principiu activ la făina de muștar față de semințele de muștar nemăcinate, după cum se constată din tabel, au fost aproape duble; de aceea, este de dorit ca acest produs să nu se păstreze sub formă de făină decît un timp scurt.

III. *Droguri cu uleiuri volatile*

Din examinarea valorilor rezultatelor pierderilor în ulei volatil a produselor luate în studiu se constată că ele variază de la sortiment la sortiment. Cele mai mari pierderi după 3 ani de cercetare au prezentat cojile de portocale și anume între 65,38 și 66,24%, raportate la 100 g de principiu activ. Pierderi mari se observă și la florile de mușețel (32,4—33,8%); urmează apoi în ordine descrescîndă frunzele de mentă (25,5—31,9%), fructele de anason (25,1—29,5%), scorțișoara (19,00—21,3%), fructul de coriandru (12,11—17,5%), și fructul de fenicul (8,0—12,4%), toate acestea raportate la 100 g de principiu activ.

Scăderea cea mai mică s-a constatat la frunzele de eucalipt (2,86—3,27%) fapt remarcat și de alți autori (6).

Desigur că o explicație nu poate fi găsită, după cum constată și alți autori, decît în modul de localizare al acestor uleiuri, în organele de plante respective.

De altfel, datele obținute de noi sînt în deplină concordanță cu cele la care au ajuns diverși cercetători (5, 6) care au studiat această problemă.

Concluzii

Cercetările noastre în legătură cu variația conținutului în principii active ale drogurilor vegetale prin conservare ne permit să tragem următoarele concluzii :

1. Drogurile vegetale luate în studiu și păstrate timp de 3 ani în depozitele de medicamente din București, Cluj, Constanța au suferit pierderi în conținutul lor în principii active.

2. Valorile pierderilor în conținutul principiilor active raportate, atît la 100 g de drog, cît și la 100 g de principii active variază, în limite foarte mari, de la sortiment la sortiment și în limite mai restrînse de la depozit la depozit.

3. În cazul drogurilor cu alcaloizi variațiile sînt de la 2,63% (la solanacee) pînă la 46% (pentru rădăcinile și rizoamele de veratru).

4. Pierderile în glicozide variază între 0,0% (pentru coaja de frangula) și 59% (pentru făina de muștar).

5. Pierderile la drogurile cu uleiuri esențiale, raportate la principiul activ, variază de la 3% (pentru frunzele de eucalipt) pînă la 66% (pentru coaja de portocală).

6. Limitele atît de largi între care variază valorile pierderilor în principii active sînt cauzate, pe de o parte, de structura anatomică a drogurilor, iar pe de altă parte de natura chimică a principiului lor activ.

7. Considerăm util ca să se studieze variația conținutului la fiecare sortiment în parte de droguri vegetale.

Mulțumim tov. farmacist Sorin Miga de la Depozitul regional Constanța, tov. farm. Grafius și tov. Eugen Antal de la Depozitul regional Cluj, tov. farm. St. Voisa de la Oficiul central farmaceutic București, precum și colectivului de la Oficiul farmaceutic al Capitalei, care ne-au dat sprijinul pentru aducerea la îndeplinire a prezentei lucrări.

BIBLIOGRAFIE

1. BLAZEK Z., KUCERA M., HUBIK J. — Lecive Rostliny ve aberu a v kulture statni zdravtnicke nakladatelstvi, Praha, 1956.
2. CUCU VIORICA, TARPO ELENA — *Farmacia (București)*, 1959, p. 559.
3. FLÜCK H., HOFFMANN W. — *Pharm. Acta Helv. 33*, 1958, nr. 8, 9, 10, p. 687, în *Schweiz. Apoth.-Ztg.*
4. GOLOVKO D. I., ROJKO F. M. — Sbor. sușka, hranenie i upakovka lekarstvennogo sîria, Gosudarstvennoe izdatelstvo mediținskoi literaturî, 1950, Moscova.
5. HEEGER T. E. — Handbuch des Arznei und Gewürzpflanzenbaues Drogengewinnung, Ed. Bauer, 1956.
6. SCHMIDT B., VON GUTTENBERG H. — *Pharmazie*, 1953, caiet 10, p. 845.
7. STOIANOV N. N. — Nașite lecierni i blagouhanni rastenia, Sofia, 1949.
8. TATTJE D. H. E., VAN OSS L. H. F. — *C. A.*, 1954, vol. 48, p. 6 651.
9. WEIS O. — *Pharm. Zentralh.*, caiet 3, 1956, p. 113.
10. ZEMLINSKI E. S. — Lekarstvene rastenia S.S.S.R., Moscova, 1951.

R E C E N Z I I

FORTSCHRITTE DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG (PROGRESE ÎN CERCETĂRILE FARMACEUTICE)

vol. III, 1961, editat de **Ernst Jucker**, Editura Birkhäuser, Basel şi Stuttgart, 545 p.

Opera întreprinsă cu 2 ani în urmă este continuată cu al treilea volum din această serie, în care sînt tratate în acelaşi stil unele din cele mai importante domenii ale cercetărilor farmaceutice.

Ceea ce determină valoarea acestor lucrări şi aportul pe care-l aduc este în primul rînd nivelul înalt la care sînt tratate expunerile, bazate pe o amplă şi recentă bibliografie Autorii, nume bine cunoscute cercetătorilor în domeniul medicamentului, sînt persoane de mare autoritate în materie.

N. P. Bun-Hoi, de la Institutul de radiu al Universităţii din Paris, face o documentată expunere, consultînd literatura pînă în septembrie 1960 asupra „derivaţilor organici cu fluor de interes farmacologic". Autorul nu se limitează numai la compuşii organici fluoruraţi care pentru calităţile lor au intrat deja în terapeutică, ci, în interesul unei documentări de fond, extinde expunerea sa şi asupra compuşilor care prezentînd un interes farmacodinamic nu sînt încă întrebuinţaţi ca medicamente.

În introducere, după un scurt istoric, sînt discutate caracterul atomului de fluor şi legătura chimică carbon-fluor, arătînd importanţa radicalului trifluor metil-CF_3, puternic inductiv în sensul teoriei electronice, care se pretează la fenomene de hiperconjugare; se discută, de asemenea, caracterul biochimic al legăturii C—F, arătînd că proprietăţile biochimice decurg direct din proprietăţile electronice şi termodinamice. Soliditatea legăturii carbon-fluor asigură o mare stabilitate faţă de reacţiile biochimice de degradare. În continuare sînt expuşi antimetaboliţii fluorului din seria alifatică, aromatică şi heterociclică.

În seria alifatică se insistă asupra acizilor fluoruraţi şi a derivaţilor lor, asupra glucidelor cu atomi de fluor în moleculă şi asupra acizilor aminaţi alifatici fluoruraţi.

Dacă în seria alifatică antimetaboliţii fluoruraţi nu prezintă decît un interes teoretic, în seria aromatică, interesul este mult crescut, deoarece o seamă de compuşi din această serie sînt deja demult introduşi în terapeutică.

Sînt arătaţi pe larg compuşii activi asupra funcţiei tiroidiene, preconizaţi în tratamentul hipertireozelor de tip boala Graves-Basedow şi se precizează şi mecanismul lor de acţiune. Sînt descrişi, de asemenea, derivaţii fluoruraţi ai fenilalaninei, precum şi ai altor aminoacizi aromatici, menţionîndu-se lucrările lui V. P. Mamaev asupra sintezei 3-fluor-ß-tirozinei.

În seria heterociclică, după ce sînt arătaţi derivaţii fluoruraţi ai triptofanului, se insistă asupra compuşilor fluoruraţi ai tiaminei (vitamina B_1). Trifluortiamina sintetizată pentru introducerea printr-un radical trifluormetil a unui efect electronic important se comportă biologic ca un antagonist al vitaminei B_1.

Rolul esenţial pe care îl joacă acizii nucleici în fenomenele de diviziune celulară, faptul că bazele pirimidinice sînt constituenţii esenţiali ai acizilor nucleici şi posibilitatea pentru compuşii fluoruraţi de a avea în multe cazuri rolul de antemetaboliţi faţă de molecule analoage nehalogenate, au făcut ca demult să se prevadă interesul pe care l-ar putea prezenta derivaţii fluoruraţi ai pirimidinei în inhibarea creşterii bacteriilor, virusurilor şi celulelor tumorale.

Avînd în vedere că unii derivaţi ai purinelor au căpătat o oarecare notorietate în chimioterapia cancerului, au fost sintetizaţi şi unii derivaţi fluoruraţi în această serie, urmînd a fi experimentaţi clinic.

O atenție specială se acordă derivaților fluorurați din seria benzo-tiodiazinelor cu acțiune diuretică și saluretică. După ce sînt indicate unele metode generale de sinteză se discută activitatea farmacodinamică și întrebuințările clinice.

În clasa compușilor cu acțiune anestezică generală sînt descrise hidrocarburile alifatice și aliciclice și eterii fluorurați; sînt redate detaliat avantajele și dezavantajele „fluotanului" și „fluoromarului" în anestezia generală.

Compușii fluorurați cu acțiune convulsivantă, anticonvulsivantă și cîțiva eteri fenolici ai glicerinei cu acțiune relaxantă musculară sînt studiați împreună.

Un capitol important este rezervat pentru studiul steroidelor fluorurate. Se arată metodele de preparare a compușilor din această clasă, apoi sînt descrise steroidele, care la ora actuală sînt cele mai cunoscute în terapeutică. Neurolepticele, antihistaminicele și analgezicele fluorurate formează un alt capitol separat, după care sînt studiate vermifugele, antiviroticele și antifungicele.

Expunerea asupra derivaților fluorurați cu interes farmaceutic se termină cu descrierea a o serie de compuși din alte clase și în supliment cu lucrările apărute în anul 1960.

Autorul izbutește să redea în 60 de pagini foarte documentat stadiul actual al cercetărilor în acest domeniu.

Expunerea este făcută în limba franceză (172 de referate bibliografice).

J. C. Craig și M. E. Tate, de la Universitatea din Sydney, fac o documentată expunere asupra „Relațiilor dintre structura chimică și activitatea antihelmintică" în diverse grupe de compuși. După o scurtă introducere și descriere a metodelor moderne de cercetare a acțiunii antihelmintice este pe larg discutată relația structură-activitate în clasa compușilor fenotiazinici (209 referate bibliografice). În continuare sînt redate pe larg rezultatele în domeniul derivaților de piperazină cu acțiune antihelmintică și sînt menționate în bibliografie și unele lucrări romînești (165 de referate bibliografice). Articolul este scris în limba engleză.

V. Erspamer, de la Institutul de farmacologie, Universitatea din Parma, expune „Cercetările recente asupra 5-hidroxitriptaminei (5-HT) și indolalkilamine înrudite". Autorul insistă în special asupra lucrărilor apărute în ultimii 6—7 ani. După ce discută rolul 5-HT și importanța derivaților de indolalkilamine din punct de vedere biochimic și farmacologic expune cercetările asupra unor medicamente cu structură și acțiune analoge. Articolul este scris în limba engleză și se bazează pe o bibliografie foarte bogată (1 538 de referate bibliografice).

„Asupra medicamentelor noi", recent introduse în terapeutică, W. Kunz, de la fabrica de medicamente din Manheim-Düsseldorf, face o documentată expunere, urmînd o clasificare farmacodinamică. În cadrul fiecărei grupe farmacodinamice se face o clasificare chimică după structura de bază a compușilor. Sînt descrise medicamentele analgezice, antireumatice, anestezice locale, antitusive, neuroplegice, relaxante musculare, antihistaminice, spasmolitice, hipotensive, anticonvulsive, antiparchinsoniene, inhibitori ai colinesterazei, antidispneice, stimulente analeptice, coleretice, diuretice, antihelmintice, sulfamide, steroizi, antibiotice și altele diverse. Uneori compușii sînt încadrați în formule generale, dar în mod curent sînt date formulele de structură pentru fiecare compus în parte. După fiecare grupă de medicamente sînt date referințele bibliografice.

Articolul este scris în limba germană.

„Aspectele farmacologice ale alergiei" sînt expuse de G. B. West, de la Școala de farmacie, Universitatea din Londra. După scurta introducere, autorul tratează despre alergie, anafilaxie și reacții anafilactoide, anafilaxie și histamină, 5-HT, anafilaxie și hormoni etc. Mai pe larg este redată importanța fiziologică a histaminei și a 5-HT. Articolul scris în limba engleză este bazat pe o bibliografie bogată (224 de referințe bibliografice).

Asupra capitolului „Antibiotice cu efect antimitotic izolate din actinomicete", K. Zept și Christe Zept, de la Institutul de microbiologie din Jena, fac o expunere foarte documentată, expunînd principalele antibiotice aranjate în ordinea alfabetică. Pentru fiecare antibiotic în parte sînt redate specia din care a fost izolat produsul, detalii asupra procedeelor de separare și purificare, apoi pentru majoritatea sînt redate formulele de structură, însușirile fizico-chimice și activitatea biologică.

Pentru completarea expunerilor sînt redate tabele, unde sînt înscrise pentru fiecare antibiotic în parte actinomiceta din care a fost izolat, numele cercetătorului care l-a studiat, aspectul, culoarea, punct de topire, rotația specifică, solubilitățile, însușirile chimice, acțiunea antibiotică principală, stabilitatea, toxicitatea, numele comercial și metoda practică de obținere. Articolul este scris în limba germană

și este bazat pe o bogată bibliografie (408 referințe). În bibliografie este menționată și literatura sovietică în special articole din revista *Antibiotiki*.

În plus față de vol. I și al II-lea, acest volum este prevăzut cu un index alfabetic în trei limbi, germană, engleză și franceză care ușurează orientarea în cuprinsul lucrărilor.

Volumul pe care-l recenzăm se adresează în primul rînd cercetătorilor în domeniul medicamentului, constituind o serioasă documentare în problemele tratate, prezintă un interes deosebit pentru cadrele didactice și studenți, și pentru toți farmaciștii pe care îi informează amplu asupra stadiului actual al cercetării științifice în domeniul farmaceutic, precum și asupra medicamentelor intrate în terapeutică în ultimul timp. Volumul este frumos prezentat, atrăgător și foarte îngrijit tipărit.

J. Hociung

UCEBNIK ORGANIZAȚII FARMAȚEVTICESKOGO DELA (CURS DE ORGANIZARE FARMACEUTICĂ)

N. A. Golosova, L. M. Lemenev, A. M. Litinskii, R. D. Lokșina, T. D. Semenova, L. G. Tarasova, sub redacția doc. **T. I. Tolțman,** Medghiz, Moskova, 1960, p. 419

Manualul privind organizarea farmaceutică este destinat studenților din cadrul facultăților și institutelor de farmacie. Un astfel de manual pentru învățămîntul farmaceutic superior este editat pentru prima dată.

Aceasta constituie un merit deosebit al colectivului Catedrei de organizare farmaceutică al Institutului de medicină și farmacie „I. M. Secenov" din Moscova.

La alcătuirea acestui manual, colectivul a ținut seamă de programul de învățămînt stabilit de această disciplină și aprobat de către organele superioare.

Auorii au totalizat în acest manual materialele necesare pregătirii unui cadru superior pentru practica farmaceutică.

Scopul principal al manualului după specificația autorilor este să formeze cadre competente în organizarea corectă și în condiții corespunzătoare deservirii populației cu medicamente, de asemenea să fie competente să studieze și să organizeze problemele farmaceutice pe țară, să analizeze și să generalizeze experiența practică și să introducă în practica farmaceutică metodele înaintate, ținînd în permanență seama de indicațiile Partidului Comunist al Uniunii Sovietice, conform cărora fiecare specialist trebuie să fie în primul rînd un bun organizator, indiferent de domeniul de activitate.

Firul conducător al cursului este organizarea asistenței populației cu medicamente la un nivel cît mai bun și cît mai corespunzător. Asistența populației cu medicamente include: folosirea rațională a materialelor, folosirea rațională a surselor financiare, proiectarea rațională a construcțiilor destinate unităților farmaceutice, amplasarea rațională a farmaciilor, organizarea rațională a muncii în farmacii, înzestrarea farmaciilor cu aparatură modernă, ridicarea productivității muncii, calificarea personalului farmaceutic și creșterea nivelului ideologic al lucrătorilor din farmacii.

Acest curs este alcătuit din 5 părți.

Partea I tratează schematic problemele de istoria farmaciei din întreaga lume, a farmaciei din Rusia și dezvoltarea farmaciei sovietice.

Această parte a cursului conține următoarele capitole:

— Istoria farmaciei: arta de a prepara medicamente în epoca primitivă, farmacia în societatea sclavagistă, în epoca feudală, în epoca capitalistă.

— Farmacia în Rusia: farmacia în epoca feudală, în epoca capitalistă.

— Istoria farmaciei în U.R.S.S.: farmacia în perioada de trecere de la capitalism la socialism, farmacia în perioada Marelui Război pentru Apărarea Patriei, farmacia în perioada postbelică.

Partea a II-a tratează problemele de organizare farmaceutică propriu-zise și inspectarea farmaciilor. Această parte a cursului conține următoarele capitole:

— Structura organizatorică a serviciului farmaceutic în U.R.S.S., normativele de proiectare și tabelele de înzestrare a farmaciilor, conducerea farmaciilor, responsabilitatea materială în farmacii, sectoarele farmaciei, particularitățile în activitatea farmaciei în raion și sat, magazinele farmaceutice, punctele și chioșcurile farmaceutice.

— Farmacia din cadrul unităților curative.

— Aprovizionarea unităților farmaceutice și curativo-profilactice cu medicamente, depozitul farmaceutic.

— Păstrarea medicamentelor: condițiile de păstrare a medicamentelor, păstrarea plantelor medicinale, folosite ca materie primă, păstrarea produselor medicale.

— Controlul calității medicamentelor și a preparatelor farmaceutice: controlul producției în industria farmaceutică, laboratoarele de analiză și control, controlul interfarmaceutic al calității medicamentelor.

— Industria de medicamente. Unitățile galeno-farmaceutice ale direcției farmaceutice, unitățile de cercetări științifice.

— Pregătirea, perfecționarea și folosirea cadrelor farmaceutice.

— Inspectarea farmaciilor și a altor unități farmaceutice.

Partea a III-a tratează metodele de planificare a economiei naționale și activitate financiară a farmaciei hozrasciotice. Acestă parte a cursului conține următoarele capitole:

— Principiile de bază folosite în planificarea activității gospodărești și financiare a farmaciei hozrasciotice: economie farmaceutică, capitolele de bază și indicii planului financiaro-comercial al farmaciei.

— Planificarea rețelei farmaceutice: principiile de planificare, amplasarea rețelei farmaceutice.

— Planificarea circulației de produse farmaceutice, planificarea circulației cu amănuntul și cu ridicata, planificarea recepturii exprimată în indici naturali, planificarea cu amănuntul și ridicata pe sortimente, planificarea circulației pe sortimente, planificarea rezervelor de produse farmaceutice și durata perioadei de reaprovizionare.

— Planificarea impunerilor comerciale: planificarea muncii și a salariilor, planificarea reținerilor comerciale, planificarea activității financiaro-comerciale, planul financiar, bazele creditelor bancare.

Partea a IV-a tratează evidența în farmaciile hozrasciotice și evidența în farmaciile din cadrul unităților curative. Efectuarea acestei evidențe pe lîngă însemnătatea mare pe care o prezintă în ceea ce privește controlul și analiza activității gospodărești mai are și o însemnătate mare în ceea ce privește asigurarea păstrării bunului socialist. Se face o caracterizare generală a evidenței în gospodăria socialistă, sînt descrise criteriile după care este organizată această evidență, defalcînd-o în evidența valorică și evidența de consum; materiale de valoare și de mică valoare. De asemenea se decelează (?) deosebirea dintre circulația mărfurilor cu amănuntul și cu ridicata. Un subcapitol separat este acordat evidenței pierderilor naturale, indicînd normele medii ale pierderilor naturale.

În subcapitolul următor este descris modul în care se face evidența ambalajului.

Ultimul capitol tratează legislația muncii în unitățile farmaceutice.

Manualul este alcătuit pe baza datelor obținute pînă la 1 octombrie 1960.

În urma unei analize efectuate, manualul a fost acceptat de către Secția de învățămînt și cadre de pe lîngă Ministerul Sănătății U.R.S.S. pentru a fi folosit drept manual pentru studenții facultăților și institutelor de farmacie, acesta prezentînd o deosebită valoare, atît din punctul de vedere al materialului bogat pe care îl conține, referitor la organizarea farmaceutică, cît și pentru faptul că este primul manual editat în ceea ce privește disciplina de organizare farmaceutică.

M. Dobrovici

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR

CĂRŢI NOI INTRATE LA CENTRUL DE DOCUMENTARE MEDICALĂ

Farmacie

Hazard René, Boissier J. R., Lechat P. — Pratique médicamenteuse. Prescriptions — Dénominations — Présentation — Posologie. (Practica medicamentoasă. Prescripţii — Denumiri — Prezentare — Posologie). Ed. G. Doin, Paris, 1959, 280 p.
615 Cota 615/H 41

57 **Lazarev N. V.** Lekţii po farmakologhii sistemî krovi (Lecţii de farmacologie a sistemului sanguin), Medghiz, Leningrad, 1960, 83 p.
615.739
616.15—085 Cota CDM 12272

Medizintechnik (Tehnica medicală), Herausgegeben von Hans Borrmann, Verlag Technik, Berlin, 1958, 337 p. cu ilustraţii.
615.47 Cota CDM 12211

Pozdniakova V. T. — Mikrokristalloskopiceskie reakţii na alkaloidî (Reacţiile microcristaloscopice la alcaloizi), Ed. G.M.I. USSR, Kiev, 1960, 163 p. cu ilustraţii.
547.94 Cota CDM 12273

Himiia antibiotikov, Tom 1,2 (Chimia antibioticelor), 2 vol. Moskva, I.A.N. SSSR, 1961, 2 vol.
615.779.93 Cota CDM 13 375

Imanin antibiotik iz zveroboia Imanina, un antibiotic din **Hyericum**, Kiev, I.A.N. SSSR, 1961, 96 p. cu ilustr.
615 779 93 Imanina
Cota CDM 13 352

Levcenko, M. A. Vracebnîe propisi lekarstvennîh sredstv (Reţete medicale), Moscova Medghiz, 1961, 279 p.
615 13 Cota CDM 13 391

Langenbeck, Wolfgang. Lehrbuch der organischen Chemie. (Tratat de chimie organică), 18 Auflage. Dresden und Leipzig, Th. Steinkopff, 1961 XVII + 561 p.
547 Cota la CDM 13103

Beyer, Hans. Lehrbuch der organischen Chemio (Tratat de chimie organică), 8 Auflage, Leipzig, S. Hrizel, 1961, XV + 772 p. 547.
Cota CDM 13 330

Charlot, Gaston. Les méthodes de la chimie analytique Analyse quantitative minérale (Metodele chimiei analitice. Analiza, cantitativă minerală), Quatrième edition entierement refondue, Paris, Masson, 1961, VII + 1 024 p.
545 Cota 545/C 39

Bajo, Istvan. Komplexometria (Complexometria), Budapest, Muszaki Könyvkiade, 1959, 135 p.
545 Cota CDM 13 332

Broda, Engelbert. Radioaktivní isotopy v biochemii (Izotopii radioactivi în biochimie), Praha, NCAV, 1961, 321 p. cu ilustr.
57:539.16 Cota CDM 13 424

Eastham, Robert, Duncan. Valori biochimici u medicina. Variazioni fisiologiche e patologiche (Valori biochimice în medicină), Roma, Il Pensiero Scientifico, 1961, VIII + 227 p.
577.1:61
61:577.1 Cota 577.1 / E 11

Kostir, Josef. Obecna biochemie (Biochimia generală), Praha, SNTL, 1960, 375 p.
577.1 Cota CDM 13 585

Prunty F.T.G., McSwiney R.R. e Hawkins J.B. Metodi analitici di biochimica medica (Metode analitice în biochimia medicală), Roma Il Pensiero Scientifico, 1960, XI + 315 p.
577.1 Cota 577.1 / P 96

Adamanis, Francizek. Chemia leków (Chimia medicamentelor), Wydanie 3, Warszawa, PZWL, 1961, 839 p.
615—011 Cota CDM 13 498

Deryng, Jakub Atlas sprovzkowanych roslinnych surowcon leczniczych (Atlas pentru plante medicinale), Warszawa, Pzwl, 1961 379 p. cu ilustr.
615.32 Cota CDM 13 508

Grossmann, Vojtech Nauka o lecivych latkach (Știința despre substanțele medicamentoase), Praha, SZN, 1961, 158 p.
615.1:373.6 Cota CDM 13 552

Rud, Christian. The hexokinase activity in adipose tissue. An investigation of mice and (Activitatea hexokinazei în țesutul adipos. Un studiu pe șoarece și pe om), Copenhagen f.e., 1960, 126 p.
611—018.28:577.15 Cota 611—018 / R 89

Rukovodstvo k prakticeskim zaniatiiam po sudebnoi himii (Îndreptar pentru lucrări practice de chimie judiciară), Moskva, Molmi, 1961, 102 p.
343:54 Cota CDM 13 159

Skold, Ola On the biosynthesis of nucleic acid pyrimidines via the uracil pathway (Despre biosinteza pirimidinelor acidului nucleic prin utilizarea uracilului), Uppsala, Almqvist and Wiksells, 1960, 20 p.
547.963.32 Cota 547.96 / S 62

Kistner, Sten. Inhibition studies of the old yellow enzyme (Studii asupra inhibiției „vechii enzime galbene" (OYE) Uppsala, Almqvist and Wiksells, 1960, 22 p.
577.158.82:576.8.097.3 Cota 577.15 / K 49

Krinitki A. F. Vracebnie kliniko-biohimiceskie issledovaniia (Studii biochimice clinico-medicale), Kiev, Gmiussr, 1960, 137 p.
577.1:616—078
616—078:577.1 Cota CDM 13 221

Rodier J. et **Mallein R.** Manuel de biochimie pratique. A l'usage des laboratoires d'analyses médicales (Manual de biochimie practică pentru uzul laboratoarelor de analize medicale). 2-e édition. Paris, Maloine, 1961, 373 p.
577.1:616—074 Cota 577.1 / R 64

Bilai, V. I. Mikroskopiceskie gribî-produțenți antibiotikov (Ciupercile microscopice folosite în producția de antibiotice), Kiev, Ianussr, 1961, 183 p. cu ilustr.
615.779.93:582 28 Cota CDM 13 162

Gauze G. F. Puti izîskaniia novîh antibiotikov (Căile de cercetare pentru găsirea unor noi antibiotice), Moskva, Ian SSSR, 1961, 174 p. cu ilustr.
615.779.93 (023) Cota CDM 13 270

Gosudavstrennaia farmakopeia Soiuza Sovetskih Soțialisticeskih Respublik (Farmacopeea de Stat a URSS), Deviatoe izdonie. Moskva, Medghiz, 1961, 911 p.
615.11(5) Cota CDM 13 216

Komissarenko V. P. Spluînin (Evo fiziologhiceskie i lecebnie sovoistva) (Splina — proprietățile sale fiziologice și curative), Kiev, GMI USSR, 1961, 142 p.
615.361.41
Cota CDM 13 250

Perelman, I. M. Analiz lekarstvennîh form (Analiza formelor medicamentoase), Prakticeskoe rukovodstvo. 3 izdanie, Leningrad, Medghiz, 1961, 616 p.
615—014.3 Cota CDM 13 293

Sintezî organiceskih preparatov (Sintezele preparatelor organice), Sbornik 10. Perevod s angliiskovo, Moskva, III, 1960 85 p.
615—042
547 07 Cota CDM 13226

INFORMAȚIE

Dintre periodicele medicale, „Revue des sciences médicales", periodic al Secției de Științe Medicale a Academiei R.P.R., are cea mai largă răspîndire în străinătate. Prin grija Academiei R.P.R. este trimisă la peste 500 de biblioteci și institute din străinătate.

Colegiul de redacție este bucuros să primească colaborarea medicilor și biochimiștilor din unitățile Academiei R.P.R., institutele de învățămînt superior medical sau din rețeaua sanitară a Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale.

În „Revue des sciences médicales" pot apărea orice lucrări medicale originale, conținînd fapte pozitive și inedite; pot fi inserate de asemenea unele părți originale sau textul prescurtat al unei lucrări ce urmează să apară ulterior în presa medicală din țară.

Articolele cuprinzînd figurile, concluziile, rezumatul și indicațiile bibliografice nu pot depăși în totalitate 4 pagini dactilografiate.

TABLE OF CONTENTS

PAPERS, EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

Pag.

Gh. Ciogolea, G. Morait, C. Baloescu, N. Teodorescu, Silvia Creangă, M. Tudor, Laurenţia Petroniu, Georgeta Ionescu — Complexonometric determination of veronal 257

N. Ioanid, G. Borş, I. Popa, L. Armăşescu, T. Stan — Comparative study oft the methods of nicotin determination as applied in toxicology 263

V. Ciocănelea, Elena Roşu, A. Rub--Saidac, O. Bugrariu, A. Popovici, V. Filipaş — Study of sunflower oil used in injectable oily solutions (Note I) 267

E. Constantinescu, I. Ciulei, Maria Stănesco — Identification, determination and extraction of allantoin from plants Echium vulgare L. 277

R. Vasiliev, Vera Scînteie, J. Fruchter — Determination in non-aqueous medium of the aminopyrine and veronal content in „Veropirin" 283

TECHNIQUE. RATIONALIZATION OF WORK

V. Georgiesi, A. Popescu, E. Szekernyes — Contribution to the use of tweens in the drug dispensing pharmacy of the Cluj clinics 289

G. Velescu — Method determining the sulphur content in ointments. 297

Gr. Coşoveanu — Method for determining the phthalic anhydride, and the phthalic and sebaceous acid esters in the air and in mixtures. 299

Maria Retezeanu, C. Constantinescu — Data in connection with the changing content of active principles of some vegetal drugs owing to preservation. 305

REVIEWS

REPORTS

INHALTSVERZEICHNIS

EXPERIMENTELLE ARBEITEN UND UNTERSUCHUNGEN

Gh. Ciogolea, G. Morait, C. Baloescu, N. Teodorescu, Silvia Creangă, M. Tudor, Laurenţiu Petroniu, Georgeta Ionescu — Die komplexonometrische Bestimmung von Veronal. . . 257

N. Ioanid, Gh. Borş, I. Popa L. Armăşescu, T. Stan — Vergleichende Untersuchung der in der Toxikologie angewandten Methoden zur Dosierung von Nikotin. . . . 263

V. Ciocănelea, Elena Roşu, A. Rub. Saidac, O. Bugrariu, A. Popovici, V Filipaş — Über die Qualität des zur Herstellung von öligen Injektionslösungen verwendeten Sonnenblumenöls (I. Mitteilung) 267

E. Constantinescu, I. Ciulei, Maria Stănescu — Darstellung, Dosierung und Extraktion von Allantoin aus der Pflanze **Echium vulgare L.** 277

R. Vasiliev, Vera Scînteie, J. Fruchter — Dosierung von Pyramidon und Veronal im Präparat „Veropyrin" in nichtwässerigem Medium. 283

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

V. Giorgiesi, A. Popescu, E. Szekernyes — Zur Verwendung von Tweens bei der Rezeptur in der Apotheke der Clujer Kliniken 289

G. Velescu — Verfahren zur Schwefelbestimmung in Salben. 297

Gr. Coşoveanu — Verfahren zur Dosierung von Phtalanhydrid und von Phtalsäure und Talksäureestern in der Luft und in Gemischen 299

Maria Retezeanu, C. Constantinescu — Angaben im Zusammenhang mit dem veränderlichen Wirkstoffgehalt einiger pflanzlicher Arzneimittel infolge der Konservierung. . . 305

BUCHBESPRECHUNGEN

REFERATE

FARMACIA Nr. 5/1962

SUMAR

LUCRĂRI. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Pag.

Prof. **Gh. Ciogolea**, farm. **Gh. Morait**, farm. **C. Baloescu**, farm. **N. Teodorescu**, farm. **Silvia Creangă**, farm. **M. Tudor**, farm. **Laurenția Petroniu**, farm. **Georgeta Ionescu** — Dozarea complexonometrică a veronalului . . 257

Prof. **N. Ioanid**, farm. dr. **Gh. Borş**, farm. dr. **I. Popa**, farm. **L. Armăşescu**, farm. **T. Stan** — Studiu comparativ al metodelor pentru dozarea nicotinei aplicate în toxicologie 263

Prof. **V. Ciocănelea**, farm. **Elena Roşu**, farm. **A. Rub-Saidac**, farm. **O. Bugrariu**, farm. **A. Popovici**, farm. **V. Filipaş** — Studiul calității uleiului de floarea soarelui folosit pentru soluții injectabile uleioase (Nota I) . 272

Conf. **E. Constantinescu**, farm. **I. Ciulei**, farm. **Maria Stănescu** — Identificarea, dozarea şi extragerea alantoinei din planta **Echium vulgare L.** . 277

Farm. **R. Vasiliev**, farm. **Vera Scînteie**, farm. **J. Fruchter** — Dozarea în mediul neapos a piramidonului şi veronalului din produsul „Veropirin" 283

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. **V. Georgiesi**, farm. **A. Popescu**, farm. **E. Szekernyes** — Contribuții la utilizarea **tween**-urilor în receptura farmaciei Clinicilor din Cluj . 289

Farm. **G. Velescu** — Metodă de determinare cantitativă a sulfului în unguente 297

Farm. **Gr. Coşoveanu** — Metodă de dozare a anhidridei ftalice şi a esterilor acizilor ftalic şi sebacic din aer şi amestecuri 299

Maria Retezeanu, farm. **C. Constantinescu** — Date în legătură cu variația conținutului în principii active a unor droguri vegetale prin conservare 305

RECENZII

REFERATE

I. P. 2, c. 1552

Lei 6

E 2159

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil : farm. dr. I. POPA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STANESCU,
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI :

Farm. col. C. APREOTESEI, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. L. ENESCU (Iaşi), farm. EMILIA FAINIŞ, farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU-STOIAN, farm. V. IONESCU, prof. L. MARTONFY (Tg. Mureş), prof. AL. MAVRODIN, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, conf. E. PUŞCARU, farm. T. STAN

6

iunie 1962

EDITURA MEDICALĂ

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

стр.

К. Апреотесей, М. Теодосиу — Некоторые области применения электрофореза на бумаге при контроле медикаментов 321

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г. Чоголя, Г. Мораит, Нгуиен-Хун-Бей — Комплексонометрическое определение щелочных гипофосфитов 331

ТЕХНИКА И РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

П. Ионеску-Стоян, Е. Савопол — Фармацевтические взвеси 335

Елена Тарпо, Марчела Георгиу — К вопросу изучения определения оксиметилантрахинонов в продуктах: extractum frangulae fluidum et spisum и „Vegelax" 341

И. Попа, Г. Борш, Л. Армэшеску, Т. Стан, Н. Иоанид — Колориметрическое определение нитритов и нитратов в смеси 347

Е. Григореску — Быстрый метод идентификации флавонов в растительных продуктах 353

Д. Мончу, Т. Урикару, И. Андрей — К вопросу анализа формулируемых фармацевтических препаратов. Заметка I. Определение фосфата кодеина и дионина в смесях 355

К. Коломан — Методы приготовления ряда рецептов 361

А. Нан — О встречаемых в аптекарском деле рецептах 367

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

ARTICLES GÉNÉRAUX

page.

C. Apreotesei, M. Teodosiu — Quelques applications de l'électrophorèse sur papier pour le contrôle des médicaments 321

TRAVAUX ORIGINAUX, RECHERCHES EXPERIMENTALES

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Nguyen-Hun-Bey — Le dosage complexonométrique des hypophosphites alcalins 331

TECHNIQUE ET RATIONALISATION DU TRAVAIL

P. Ionesco Stoian, E. Savopol — Suspensions pharamaceutiques 335

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu — Contributions á l'étude du dosage des oxyméthyle-anthraquinones contenues dans les produits : **extractum frangulae fluidum et spisum et „Vegelax"** 341

I. Popa, Gh. Borş, L. Armăşesco, T. Stan, N. Ioanid — Le dosage colorométrique des azotites et des azotates en mélange 347

E. Grigoresco — Méthode rapide pour déterminer les flavones dans les produits végétaux . 353

D. Monciu, T. Uricaru, I. Andrei — Contributions à l'analyse des préparations pharmaceutiques. magistrales. **Note 1.** Le dosage du phosphate de codéine et de la dionine dans des mélanges. 355

K. Coloman — Méthodes pour résoudre certaines prescriptions magistrales . . . 361

A. Nan — Sur les formules magistrales rencontrées en pharmacie 367

LIVRES NOUVEAUX

ANALYSES

ORSZ. MŰSZ. KÖNYVTÁR 1883

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE
Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telefon 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 6 IUNIE 1962

Leforditva
1 8640/62

Cîteva aplicaţii ale electroforezei pe hîrtie în controlul medicamentelor

Colonel farm. C. Apreotesei, farm. M. Teodosiu

Electroforeza pe hîrtie este o metodă de analiză şi de studiu care a găsit aplicaţii variate în domeniul farmaceutic. Prin avantajele pe care le conferă, ea este, în numeroase cazuri, superioară metodelor clasice de analiză, în special pentru identificarea, separarea şi studiul principiilor activi din droguri, preparate farmaceutice şi amestecuri medicamentoase. În literatura noastră de specialitate au apărut multe lucrări despre electroforeza pe hîrtie. Ele se referă mai mult la principiile teoretice ale electroforezei, la unele aplicaţii ale ei în analiza biochimică şi ca metodă de cercetare. În cele ce urmează se va insista numai asupra acelor probleme de electroforeză, caracteristice pentru aplicarea acestei metode în studiul medicamentelor. Electroforeza permite studierea, din punct de vedere analitic, a acelor substanţe şi forme farmaceutice, ale căror principii activi disociază ; ionii formaţi sînt transportaţi în cîmpul electric. Astfel, alcaloizii, fiind baze slabe, ionizează, dînd naştere la cationi, care migrează către catod. Flavonoizii, şi în general polifenolii, prin disociere, formează anioni care migrează spre anod ; antibioticele migrează diferit, după cum prin disociere formează anioni sau cationi.

Proba de analizat : cantitatea de principiu activ necesară pentru cercetarea electroforetică este de 10-30 μg. Deoarece volumul de lichid care se ia în lucru în electroforeza pe hîrtie este de aproximativ 0,01 ml, pentru ca în acest volum să se găsească circa 10 μg de principiu activ, concentraţia soluţiei de analizat va trebui să fie de 1 %. Medicamentele lichide, soluţiile medicamentoase, extractele lichide sînt diluate pînă la concentraţia de aproximativ 1%, înainte de a fi supuse migrării electroforetice. Dacă aceste soluţii sînt mai diluate de 1 %, se concentrează prin metode care nu alterează principii activi. Medicamentele solide se dizolvă în solvenţi proprii, în proporţie de 1 %. Drogurile vegetale se supun extracţiilor prin metodele indicate în literatură, iar lichidul extractiv se diluează pînă ce principii activi ajung la concentraţia de 1%. De regulă, nu este necesară purificarea prealabilă a principiului activ.

Soluţia de electrolit (soluţia-tampon) : rolul soluţiei-tampon în electroforeza pe hîrtie este binecunoscut. Forţa ionică şi pH soluţiei-tampon influenţează încărcarea electrică a compuşilor supuşi migrării şi, deci, mobilitatea lor. Soluţia-tampon trebuie aleasă astfel încît să permită o separare netă a compuşilor probei de analizat între ei şi să menţină, în tot timpul migrării electroforetice, cît mai constante caracterele mediului. Soluţia-tampon prezintă o gamă întreagă de po-

sibilități de lucru, în funcție de concentrația componentelor, compoziție și pH, făcînd prin aceasta ca electroforeza pe hîrtie că devină o metodă cu foarte multe posibilități, extrem de suplă, cu minimum de modificări. Ca exemple de soluții-tampon mai des întrebuințate în tehnica electroforezei pe hîrtie a produselor farmaceutice, amintim :

1. Soluția de acid formic (concentrația ei variază între 1 și 10%, în funcție de pH urmărit).
2. Soluția de amoniac pur 5%.
3. Tamponul de borat de sodiu, cu pH 8,6 care se prepară din :

— borat de sodiu	8,80 g ;
— acid boric	4,65 g

sau cu pH 9 care se prepară din :

— borat de sodiu	7,63 g ;
— acid boric	0,62 g.

4. Tampoanele Merville, Dequidt și Gehn Frank (pentru electroforeza derivaților barbiturici și a compușilor salicilați) au următoarea formulă :

— soluție de acid boric M/5	50 ml ;
— soluție de clorat de K M/5	50 ml ;
— soluție de NaOH N/5	21,3 ml ;
— apă distilată *q. s.* ad	200 ml.

5. Tamponul universal Britton-Robinson care se prepară după formula :

— acid fosforic	39,2 ml ;
— acid acetic	24,0 ml ;
— acid boric	24,8 g ;
— apă distilată *q. s.* ad	1 000,0 ml.

Prin diluarea lui cu o soluție de hidroxid de sodiu 0,2 N sau cu apă distilată, se pot obține pH și forțe ionice variabile, fapt care contribuie la larga lui întrebuințare. În tabelul I sînt indicate proporțiile în care trebuie diluată soluția-tampon, pentru obținerea caracteristicilor dorite :

Tabelul I

Tampon original			Numărul de ml de apă de adăugat la 1 000 ml tampon pentru a obține forța ionică		Greutatea (în g) de KCl pentru a ajunge la 1 000 + n ml de tampon, pentru a obține forța ionică		
pH	n	forța ionică	= 0,005	= 0,002	= 0,1	= 0,5	= 1,0
2	60	0,02	300	0	6,4	38,3	78,5
3	180	0,03	500	50	6,18	41,8	85,5
4	245	0,04	700	100	5,55	42,8	89,5
5	350	0,05	900	150	5,05	45,5	96,0
6	420	0,06	1 100	200	4,24	46,5	99,5
7	525	0,73	1 300	250	3,10	48,7	105,5
8	600	0,09	1 700	350	1,20	41,0	108,5
9	680	0,09	1 900	400	0,25	50,0	113,0
10	780	0,11	2 100	450	0,00	51,5	118,0
11	835	0,13	2 500	560	**	52,0	119,0
12	1 000	0,15	2 900	650	***	52,2	127,0

Notă : *n* = numărul de mililitri de soluție 0,2 N de NaOH de adăugat la 1 000 ml de soluție acidă, pentru a obține tamponul de pH și forța ionică corespunzătoare.
** = + 545 ml apă distilată.
*** = + 1 000 ml apă distilată.

Diluarea tamponului inițial este necesară ca urmare a efectului Joule care este foarte marcat.

6. Tamponul de veronal-veronal sodic cu pH 8,6 care se prepară după una din formulele :

a)	— acid dietilbarbituric	1,84 g ;
	— barbital sodic	10,30 g ;
b)	— acid dietilbarbituric	2,76 g ;
	— barbital sodic	15,45 g.

În ambele cazuri, substanțele se dizolvă în apă distilată *q.s.* ad 1 000 ml.

7. Soluții-tampon cu pH și forțe ionice diferite, așa cum sînt indicate în Farmacopeea cehoslovacă în vigoare.

Developarea (revelarea) spoturilor : în afară de rare cazuri în care principii activi sînt colorați (oxiantrachinone și flavonoizi) sau se colorează sub acțiunea soluției-tampon, spoturile trebuie să fie developate (revelate) cu ajutorul unor soluții care dau reacții de colorare. În general, acești reactivi sînt specifici grupului de principii activi analizați și cunoscuți din chimia analitică. În afară de proprietățile lor puternic tinctoriale, ei trebuie să aibă și o sensibilitate foarte mare, deoarece cantitățile luate în lucru, sînt extrem de mici (10—30 μg). Cei mai frecvenții reactivi, utilizați pentru developarea spoturilor de alcaloizi, sînt :

1. *Reactivul Dragendorff* care se prepară din :

— carbonat de bismut	5,0 g ;
— acid clorhidric pur	50,0 ml ;
— iodură de potasiu	25,0 g ;
— apă distilată *q.s.* ad	100,0 ml.

Se dizolvă carbonatul și acidul clorhidric în 50 ml apă, se adaugă iodura de potasiu și se completează cu apă distilată pînă la 100 ml. În momentul întrebuințării, se diluează 1 : 25 cu HCl N/100. Spoturile apar colorate în roșu portocaliu sau portocaliu pe fond galben, în funcție de natura și concentrația alcaloizilor din spoturi.

2. *Soluția de iod* se obține prin dizolvarea iodului în benzen sau cloroform (1 : 1 000). Spoturile apar colorate în galben-brun pe fond galben. Excesul de iod se elimină prin evaporarea lui la temperatura ordinară, în timpul uscării benzii. Intensificarea colorației se realizează cu ajutorul apei de amidon, cînd spoturile apar albastru-violet pe un fond aproape alb. Apa amidonată se prepară din 1 g amidon și 100 ml apă distilată ; se înmoaie amidonul la rece, se fierbe apoi soluția timp de 10 minute ; se adaugă soluției 0,30 g acid salicilic. După răcire se adaugă 0,50 ml soluție de iodură de potasiu 1% și 1 ml acid clorhidric pur. Acidul salicilic are rol de stabilizant. În cazul în care s-a utilizat ca soluție-tampon veronalul-veronal sodic, aceasta fixează iodul și nu mai elimină excesul.

3. *Reactivul iodoplatinic* : acest reactiv se utilizează pentru alcaloizi care au fost separați la un pH cuprins între 2 și 6. El este compus din două soluții :

Soluția A

— acid cloroplatinic	1,0 g ;
— acid clorhidric pur	20,0 ml ;
— apă distilată	6,0 ml.

Soluția B

— soluție 10% de iodură de potasiu.

Reactivul se prepară *ex tempore*, amestecînd o parte soluție A cu 9 părți soluție B și 20 de părți apă distilată.

4. *Reactivul iodobismutic* (iodobismutat de potasiu) se utilizează pentru alcaloizi care separă la un pH cuprins între 6 și 11,4 ; el se obține din :

— carbonat bazic de bismut	0,50 g ;
— acid clorhidric concentrat	1,5 ml ;
— iodură de potasiu	3,0 g ;
— apă distilată *q.s.* ad	10,0 ml.

Înainte de a fi umectată cu acest reactiv, electroforegrama se înmoaie într-o soluție de acid sulfuric 2 N.

Spoturile alcaloizilor mai pot fi observate însă, în numeroase cazuri, direct în lumina ultravioletă, filtrată sau nu, datorită fenomenului de fluorescență pe care-l prezintă.

Droguri care conțin alcaloizi

Pînă la descoperirea cromatografiei și apoi a electroforezei pe hîrtie, cercetătorii au întîmpinat multe greutăți în separarea și identificarea alcaloizilor din droguri și preparatele care le conțin. Aceasta din cauză că reactivii curenți din chimia analitică nu aveau o sensibilitate suficientă sau nu se obțineau reacții specifice pentru fiecare alcaloid în parte, sau, în sfîrșit, din cauză că acești compuși chimici formau complecși puțin definiți. Electroforeza pe hîrtie a permis, în mare măsură, rezolvarea acestor dificultăți. Prin această metodă pot fi studiați alcaloizii ca atare, simpli sau în amestec, precum și alcaloizii din droguri. Ei se pot identifica și doza cu destulă ușurință, se pot stabili gradul de puritate și eventualele falsificări, fără a fi necesare soluții pure ale probelor luate în lucru și nici reactivi deosebiți. În această direcție s-au întreprins numeroase lucrări, cum sînt cele ale lui Paris, Faugeras, Sakal, Merille, Marini-Bettolo, Lederer, Scholz, Hagedorn și alții. Lucrările lor au condus la obținerea unor date fundamentale care sînt astăzi utilizate pentru compararea rezultatelor obținute pentru cercetări și analize.

Baza teoretică a experiențelor efectuate o constituie constanta de disociere a alcaloizilor, care are valori cuprinse între 10^{-5} și 10^{-14} și care este caracteristică pentru fiecare alcaloid. Majoritatea alcaloizilor migrează mai bine în mediu acid decît în mediu alcalin, ceea ce înseamnă că ei au un comportament cationic. Fac excepție alcaloizii cu nucleu fenantrenic care au caracter amfoter. În sfîrșit, unii alcaloizi (care au în formulă funcția —OH, grupări lactonice, H cu caracter acid etc.), puțini la număr, prezintă o migrare mai accentuată în mediu alcalin. Este de la sine înțeles că în afară de pH soluției-tampon, o importanță tot atît de mare o au și ceilalți factori (efectul Joule, forța ionică etc.) care intervin în fenomenul de electroforeză. Trebuie menționat că pentru obținerea de rezultate reproductibile este absolut necesar să se lucreze în condiții absolut identice.

Pînă în prezent au fost stabilite caracteristicile de migrare electroforetică (mobilitatea), pentru un număr mare de alcaloizi, din care redăm mai departe pe cei mai uzuali (condiții de lucru : tampon Britton-Robinson, intensitatea curentului 8 V/cm, hîrtie Whatman nr. 1, durata 3 ore).

Datele de mai sus reprezintă valori medii de migrare, exprimate în mm. S-a arătat mai înainte că experiențele pentru determinarea și dozarea alcaloizilor pot fi executate, atît cu alcaloizii puri, cît și cu ajutorul soluțiilor extractive din droguri. Astfel s-au studiat alcaloizii și modul lor de repartiție în diferitele părți ale plantei *Aconitum*. În acest caz s-a lucrat cu tampon acid (acid formic de diferite

Tabelul II

Nr. crt.	Denumirea alcaloidului	pH					
		2,3	4,3	6,4	8,2	10,5	11,4
1	Atropina (d-l hiosciamina)	63	66	107	84	80	15
2	Berberina	15	27	20	13	10,5	9
3	Brucina	45	46	69	42	21	—
4	Cocaina	61	68	110	85	53	15
5	Cofeina	3	12	23,5	20	23	8
6	Cinconina	102	68	80	51	30	—
7	Cinconidina	104	68	93	57	32	—
8	Chinina	102	68	76	46	25	—
9	Colchicina	2	8	21	18,5	17	—
10	Curarina	106	98	110	158	—	64
11	Efedrina	80	100	100	119	106	22
12	Eroina	53	60	95	52	28,5	—
13	Emetina	75	66	85	58	—	—
14	Ergometrina	35	36	38	15	13	16
15	L-Hiosciamină	66	66	103	88	69	18
16	Homatropina	63	84	104	105	100	16
17	Morfina	58	62,5	100	65	28,5	13
18	Narcotina	50	53	54	—	—	—
19	Narceina	40	13	26	17	16,5	15
20	Nicotina	180	92	123	87	45	16
21	Papaverina	47	50	30	—	—	—
22	Pilocarpina	70	85	104	40	19,5	23
23	Scopolamina	67	66,5	104	60	33	13
24	Sparteina	115	100	108	101	99	47
25	Strichnina	56	58,5	85	52	—	—
26	Teobromina	4,5	8	21	18	18	20
27	Teofilina	2,5	10	21	9	11,5	55
28	Veratrina	40	37	62	38	14	—

concentrații : 1, 2, 5 și 10%), cu pH cuprins între 1,5 și 3, și cu tampon alcalin (amoniac 5%, pH 11) ; diferențele de potențial aplicate la electrozi (tensiunea) au fost respectiv de 380 de volți și 600 de volți pentru tamponul acid, și 380 de volți pentru cel alcalin. Probele de analizat au fost preparate după cum urmează : soluții alcoolice de alcaloizi puri, pentru probele martor, alcoolaturile obținute din rădăcini și macerate cu eter cloroform amoniacal, din semințe. În acest mod s-a demonstrat că principalul alcaloid, aconitina, se găsește în cantitatea cea mai mare în rădăcină. În dozarea alcaloizilor din *Hyosciamus* a reieșit, de asemenea, valoarea metodei electroforetice, prin care se reușește separarea diferitelor grupe de alcaloizi (baze volatile, hiosciamină, atropină, scopolamină, tropină) care sînt dozate în bloc prin procedeele indicate în farmacopee. Condiții de lucru : tensiune 10 V/cm, intensitatea 0,5 mA, tampon de acid formic 2N (mediu acid), sau cu mai bune rezultate, tampon de veronal-veronal sodic de pH 8,6 sau amoniac de pH 12, durata 1 pînă la 2 ore. Electroforeza pe hîrtie poate fi utilizată și ca metodă de cercetare a purității drogurilor, de stabilire a gradului de puritate și a falsificărilor. Un exemplu în acest sens îl constituie cercetarea speciei oficinale *Ypeca* și a speciilor cu care se poate confunda, impurifica sau falsifica : *U. granatensis, Ionidium Ypecacuanha, Richardsonia brasiliensis* etc.

Identificarea alcaloizilor din preparatele galenice reprezintă o problemă destul de dificilă pentru metodele chimiei analitice, lucru care a putut fi executat cu rezultate bune, aplicînd electroforeza pe hîrtie. Astfel s-au identificat stricnina din diferite preparate galenice, alcaloizii din tinctura de opiu, din tinctura și extractul de ipeca, de china și de strichnos etc. Lucrări întreprinse de cercetători din cadrul Facultății de farmacie din București au demonstrat posibilitatea identificării unor forme farmaceutice obținute din *Atropa belladona L.*, tinctura și extractul de beladonă. De asemenea, s-au studiat principii activi din *Leonorus cardiaca.*

ANTIBIOTICE

Generalități

Pentru determinarea antibioticelor, singura metodă întrebuințată pînă în ultima vreme era cea bacteriologică. Această metodă necesită operații multiple și de durată, precum și o serie de precauții care o fac anevoioasă. Cercetările au arătat că electroforeza pe hîrtie poate fi folosită cu succes la separarea și identificarea antibioticelor din amestecuri. Metoda este simplă, rapidă și precisă, pentru că substanțele antibiotice apar pe electroforegramă sub formă de spoturi situate la distanțe caracteristice care pot fi colorate cu reactivi specifici.

Date tehnice

Hîrtia de filtru. Pentru electroforeza antibioticelor se poate folosi hîrtia cromatografică, curent aplicată în electroforeza pe hîrtie. Valorile obținute în cele ce urmează, au fost obținute cu hîrtia Arches 301.

Soluția de analizat. Pentru determinări, antibioticele se dizolvă în apă distilată sau, după caz, în alți solvenți apropiați, ca de exemplu : etanol, metanol etc. Concentrația optimă este de 1 % pentru fiecare antibiotic în parte, fie că soluția conține un singur antibiotic, fie că este vorba de un amestec de mai multe antibiotice.

Soluția-tampon. Compoziția soluției-tampon, utilizată pentru datele obținute mai jos este următoarea :

— acid acetic glacial	20,0 ml ;
— piridină	6,0 ml ;
— apă distilată *q.s.* ad	1 000,0 ml.

Tehnica de lucru. Benzile de hîrtie se îmbibă cu soluție-tampon, se întind pe o placă de sticlă curată și se usucă cu hîrtie de filtru calitativă. Apoi se așază în aparat, se aplică 10 μ ml de soluție cu ajutorul unei micropipete colorate. Startul se alege, în funcție de sensul de migrare a antibioticului. Rezultatele menționate mai jos au fost obținute cu un aparat Macheboeuf-Robeyrotte, folosind hîrtia Arches 301, cu dimensiunile : 39,5 x 27,5 cm. Pe această bandă s-au trasat 6 culori a cîte 3 cm lățime fiecare, cu o distanță între ele de 1 cm. La marginea benzii s-au lăsat cîte 2 cm de fiecare parte. S-a folosit o diferență de potențial de 225 V, timpul de migrare fiind de 6 ore.

Revelarea electroforegramei. Banda de hîrtie s-a uscat în termostat la 37° și s-a impregnat cu coloranții corespunzători, fie prin pulverizare, fie prin scufundare în baia de colorant. Pulverizarea este mai puțin recomandată, deoarece unii dintre reactivii de colorare sînt toxici.

Interpretarea rezultatelor. Penicilina G și eritromicina migrează spre anod, iar restul antibioticelor, spre catod. Tabelul III arată viteza de migrare a unui număr mare de antibiotice, în raport cu streptomicina, luată ca unitate. În condițiile de lucru menționate, streptomicina a migrat 10 cm de la linia de start. Din tabelul III reiese că fiecare antibiotic poate fi evidențiat cu ușurință, datorită faptului că distanța dintre spoturi este destul de mare. Fac excepție teramicina și cele două tetracicline, care au viteze de migrare foarte apropiate, iar spoturile lor aproape se confundă. Pentru aceasta, se lucrează cu probe paralele sau se utilizează metoda cromatografică.

Tabelul III

Nr.crt.	Antibioticul	Mobilitate relativă
a	b	c
1	Penicilina G	−0,38
2	Extencilina	−0,30
3	Teramicina	+0,16
4	Clortetraciclina	+0,16
5	Tetraciclina	+0,20
6	Bacitracina	+0,38
7	Carbomicina	+0,40
8	Eritrocina	+0,47
9	Oleandomicina	+0,51
10	Spiramicina	+0,76
11	Penicilinatul de chinină	+0,76
12	Procain-penicilina	+0,76
13	D-cicloserina	+0,79
14	Viomicina	+0,91
15	Streptomicina	+1,00
16	Framicetina	+1,34

Reactivi pentru developare

1. *Reactivul cu nitrofericianură de sodiu*-sodică :

nitroprusiat de sodiu	10,0 g ;
apă distilată *q.s.* ad	100,0 ml.

Se adaugă apoi 2 ml soluție de NaOH 40% și 5 ml soluție de permanganat de potasiu 3%. Se îndepărtează precipitatul format, (prin filtrare) și soluția obținută se păstrează la întuneric în sticle de culoare galbenă, prevăzute cu dop de sticlă. Cu acest reactiv se colorează în roșu streptomicina, dehidrostreptomicina și combinațiile lor cu acizii organici și anorganici. Încălzind la 100°, colorația virează în galben ; dacă în momentul întrebuințării, se adaugă reactivului 2,5 g acid acetic concentrat, spoturile apar colorate în verde-galben, atît la rece, cît și la cald. Cu penicilina G sodică și potasică, reactivul acetic, la cald, formează o colorație albastră-verde ; cu penicilin-procaina și penicilinatul de chinină, o culoare galbenă, iar cu cicloserina, albastră.

2. *Reactivul arsenomolibdic* se obține din următoarele 3 soluții :

Soluția A :

— molibdat de amoniu	12,5 g ;
— apă distilată *q.s.* ad	100,0 ml.

Soluția B :

— acid sulfuric d = 1,84	10,5 ml ;
— apă distilată *q.s.* ad	100,0 ml

Soluția C :

— arseniat disodic cristalizat	1,5 g ;
— apă distilată *q.s.* ad	20,0 ml.

Soluțiile se reunesc în ordinea preparării și se completează cu apă distilată pînă la 250 ml. Se conservă în sticle cu dop de sticlă, de culoare galbenă. Reactivul se ține în etuvă timp de 48 de ore la 37°, după preparare. Dacă prin conservare capătă o culoare verzuie, nu mai este bun de utilizat. Benzile de hîrtie se pot colora la temperatura de lucru din laborator, în etuvă la 37°, sau la 50° ; la rece, colorarea are loc lent (durează mai multe ore) ; ea este mai rapidă la cald (de la 1 pînă la 3 minute). Reactivul poate fi sensibilizat prin diluare cu un volum egal de acid sulfuric 0,1 N, în momentul preparării. Cu acest reactiv, clorhidrații de tetraciclină, clortetraciclină, bazele lor, carbomicina, oleandomicina și spiramicina dau spoturi colorate în albastru, pe fond galben.

3. *Reactivul cu ninhidrină :*

— ninhidrină	2,0 g ;
— piridină	80,0 ml ;
— acetonă *q.s.* ad	1 000,0 ml.

Soluția obținută este pulverizată pe electroforegramă care se încălzește apoi timp de cîteva minute la 100° în etuvă. Se obține o colorație violetă cu viomicina, oleandomicina și framicetina.

4. *Reactivul cu anilină* este, de obicei, întrebuințat pentru colorarea glucidelor. Se pot folosi 2 formule de preparare :

a) — anilină	0,93 g,
— anhidridă ftalică	1,48 g,
— butanol saturat cu	
— apă distilată *q.s.* ad	100,00 ml ;
b) — acid lactic	1,00 g,
— acid picric	0,02 g,
— eter sulfuric *q.s.* ad	100,00 ml.

Revelarea se efectuează după ce electroforegrama, tratată cu reactiv, a fost în prealabil încălzită în etuvă la 100°, timp de 15 minute. Cel de-al doilea reactiv este mai sensibil, dînd spoturi colorate în brun-negru pe fond galben. Acest reactiv colorează în brun-închis sulfatul de streptomicină și baza sa, pantotenatul de streptomicină și sulfatul de framicetină.

5. *Soluția de clorură de zinc :*

— clorură de zinc	3,0 g ;
— apă distilată *q.s.* ad	100,0 ml.

Benzile tratate cu acest reactiv se încălzesc apoi la 70°, cînd se obține o colorație roșie-granat cu clortetraciclina, o colorație violetă cu tetraciclina și o alta galben închis, cu teramicina.

6. *Reactivul cu sulfat de metil :*

— sulfat de metil	10,0 ml ;
— metiletilcetonă *q.s.* ad	100,0 ml.

Întrucît are proprietăți vezicante, colorarea benzii se face mai bine prin scufundarea ei într-o baie care conține reactivul. Reactivul dă o culoare gri cu eritrocina, gri-roz cu carbomicina, gri-clar cu spiramicina, violet cu oleandomicina, brun-roz cu teramicina, galben închis cu tetraciclina și clortetraciclina.

7. *Reactivul iodobismutic* cuprinde 2 soluţii :

Soluţia A :

— acid tartric	200,0 g,
— subnitrat de Bi	17,0 g,
— apă distilată	200,0 ml ;

Soluţia B :

— iodură de K	160,0 g,
— apă distilată	400,0 ml.

În momentul întrebuinţării se iau în lucru :

— soluţie A	25 ml ;
— soluţie B	25 ml ;
— acid tartric	100 g ;
— apă distilată	500 ml.

8. *Reactivul Monastero* se obţine din amestecarea a 3 soluţii :

Soluţia A :

— azotat de potasiu	10,0 g,
— apă distilată *q.s.* ad	100,0 ml ;

Soluţia B :

— fericianură de K	10,0 g,
— apă distilată *q.s.* ad	100,0 ml ;

Soluţia C :

— hidroxid de Na	10,0 g,
— apă distilată *q.s.* ad	100,0 ml.

Se amestecă Soluţia A + B + C în proporţii egale ; soluţia obţinută dă cu streptomicina şi derivaţii ei (sulfat, pantotenat) o culoare galbenă, iar cu bazele respective, o culoare roşie.

Alte categorii de droguri

În afară de alcaloizi şi antibiotice, metoda electroforezei pe hîrtie a permis studierea celor mai diverşi compuşi chimici, din care menţionăm :

1. Identificarea derivaţilor antracenici şi a celor flavonici din drogurile care le conţin. În condiţiile de lucru date (tampon borat de sodiu M/20, pH 9,2) spoturile apar colorate direct, în roz (în cazul derivaţilor antracenici) sau în galben (în cazul flavonoizilor).

2. Identificarea unora dintre componenţii lăptişorului de matcă, lucrînd cu un tampon fosfatic, la pH 7,7 şi o tensiune de 180 V, cu un aparat Tiselius. În aceste condiţii s-au identificat două componente cu mobilitate mare care ar corespunde, ca gen de comportament, proteinelor serice umane (respectiv albuminei şi α_2-globulinei) şi o componentă care migrează mai puţin care ar corespunde γ-globulinei. Electroforeza efectuată la un pH 8,6 (tampon veronal-veronal sodic) separă numai două componente, cu viteză de migrare diferită, una mai mobilă, de tip α-globulină şi alta mai lentă, de tip γ-globulină.

3. Cercetări recente au demonstrat că este necesar un control al radioelementelor și preparatelor care le conțin, în cazul în care sînt întrebuințate în terapeutică, diagnostic sau studii biologice, întrucît eventualele impurități pe care le-ar conține ar putea denatura efectele sau ar da naștere la consecințe grave. De asemenea, proprietățile radioactive ale acestor elemente pot provoca modificări ale formei chimice respective, prin polimerizare, îmbătrînire etc. Se menționează, încă de la început, că atunci cînd se lucrează cu izotopi sau preparate care îi conțin, se vor lua toate măsurile de precauție cerute de aceste substanțe. De asemenea, pentru citirea rezultatelor, se vor întrebuința dispozitive speciale (contori). Un astfel de exemplu îl constituie acidul fosforic cu fosfor marcat. Acesta are proprietatea de a polimeriza, dînd acizi fosforici. Pentru identificarea și stabilirea purității soluției de acid fosforic care conține fosfor marcat, se execută electroforeza pe hîrtie, care duce la rezultate mai bune decît cromatografia pe hîrtie. Condiții de lucru : soluție-tampon de acid lactic 0,1 M, hîrtie Durieux 268, valoarea cîmpului electric 5 V/cm, durata 16 ore.

4. Rezultate bune s-au obținut, de asemenea, și în studiul și separarea aminoacizilor. Pentru aceasta s-au folosit soluții-tampon de diferite tipuri, ca de exemplu : acid citric și fosfat disodic (pentru pH între 2 și 7), clorură de potasiu și hidroxid de sodiu (pentru pH între 8 și 10), fosfat disodic și hidroxid de sodiu (pentru pH între 10 și 12) ; tensiune 220 V, durata o oră. La fel, tamponul de veronal-veronal sodic a dus la obținerea de rezultate bune. Ca reactiv de colorare s-a utilizat ninhidrina, în concentrație de 0,2% în acetonă absolută.

5. Folosind soluții-tampon diferite (ca de exemplu, soluția tampon Clark-Iubs, Soerensen sau Kolthof) s-au putut studia și separa derivații barbiturici ; tensiunea de lucru 440 V, durata 1 oră.

6. Pentru a încheia numărul exemplelor, vom arăta că și în cazul separării și identificării componentelor dintr-un amestec medicamentos, de tipul aspirină, fenacetină, cafeină, electroforeza pe hîrtie a putut fi întrebuințată cu succes. Developarea electroforegramei a arătat comportamentul diferit al celor trei componente : fenacetina nu migrează, spre deosebire de aspirină și cafeină care migrează în același sens, prima mai mult decît a doua. Evidențierea spoturilor s-a făcut în lumina ultravioletă (aspirina prezintă o fluorescență albastru-violetă), cu vaporii de iod (cafeina), iar fenacetina a fost revelată cu acid azotic concentrat (culoare galbenă). Condiții de lucru : soluție-tampon cu pH 6,2 (fosfat bipotasic M/5,5 ml, hidroxid de sodiu M/5, 8,6 ml apă *q.s.* ad 200 ml.), intensitatea curentului 2mA/cm, durata de lucru 5 ore. Proba luată în lucru trebuie să conțină minimum 20 γ aspirină și respectiv cîte 100 γ fenacetină și cafeină.

Concluzii

Electroforeza pe hîrtie este o metodă nouă care a început să fie aplicată în domeniul farmaceutic și care oferă perspective interesante în studierea, identificarea și separarea principiilor activi din droguri, preparate galenice și medicamente.

Ea prezintă unele avantaje față de metodele de analiză și investigațiile cunoscute în prezent, care-i deschid perspective largi de aplicabilitate.

Articol intrat în redacție la : 18.III.1962

Indicele de clasificare : 614.35 : 621.359.3

FARMACIA
vol. X, nr. 6, anul 1962

Dozarea complexonometrică a hipofosfiţilor alcalini

Prof. **Gh. Ciogolea**, farm. **Gh. Morait**, farm. **Nguyen-Huu-Bây** (R. D. Vietnam)
Lucrare efectuată în laboratorul de chimie analitică din Facultatea de farmacie din Bucureşti

În Farmacopeea Romînă ediţia a VII-a sînt înscrişi hipofosfiţii de sodiu, potasiu, calciu, mangan, feric. Aceste substanţe sînt folosite ca antianemice ; ele intră în compoziţia siropului de hipofosfiţi compus.

Hipofosfiţii alcalini sînt folosiţi în laborator în mod curent ca reactivi reducători.

Studiul metodelor de dozare folosite de diferite farmacopee arată că acestea sînt destul de dificile şi nu duc totdeauna la rezultate precise. De aici preocuparea analiştilor de a stabili noi metode mai rapide şi mai exacte.

Hipofosfiţii alcalini se dozează, atît prin metode chimice (gravimetrice şi volumetrice), cît şi prin metode fizico-chimice.

Metodele gravimetrice folosesc însuşirile reducătoare ale acidului hipofosforos. Astfel, L. Vanino şi Treubert (1) propun o metodă bazată pe reducerea $HgCl_2$ la Hg_2Cl_2, în prezenţa peroxidului de hidrogen, iar M. E. Cattelain (2) şi M. François şi L. Seguin (3) precizează condiţiile în care reacţia de mai sus duce la rezultate bune.

În determinările volumetrice se foloseşte, de obicei, caracterul reductor al acidului hipofosforos (sau hipofosfiţilor), titrarea făcîndu-se, fie iodometric (4—6), fie permanganatometric (7—11), fie cu o soluţie de sulfat ceric (12—13), fie cu o soluţie de vanadat (prin diferenţă) (14), fie bromometric (15—16), fie bicromatometric (17).

S-a mai propus dozarea volumetrică prin oxidare cu clorură sau triclorură de iod (18), precum şi dozarea mercurimetrică (19).

Ch. W. Pifer şi E. G. Wollish (20) dozează hipofosfiţii prin titrare cu $HClO_4$, în mediu de acid acetic anhidru.

Este de observat că o bună parte din metodele redoxometrice citate, necesită catalizatori (de obicei, Ag_2SO_4), deoarece viteza reacţiilor redox este prea mică şi atingerea punctului de echivalenţă este anevoioasă.

S-au publicat numeroase studii critice asupra metodelor folosite la dozarea hipofosfiţilor ca atare, sau din diferite forme medicamentoase (21—25), scoţîndu-se în evidenţă neajunsurile acestor metode.

Propunîndu-ne să stabilim o nouă metodă de dozare a hipofosfiţilor, am studiat cele mai importante proprietăţi ale acidului hipofosforos, respectiv ale hipofosfiţilor.

Acidul hipofosforos este un acid monobazic ; I. M. Kolthoff (26) arată că disocierea lui electrolitică creşte cu concentraţia.

Echilibrul de ionizare a acidului, în prezența ionilor H^+ a fost studiat de Alec. Duncan Mitchell (27), HPO_2H_2 comportîndu-se ca un acid tare :

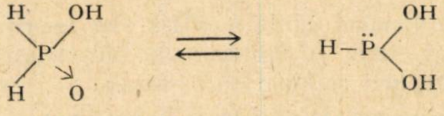
$$K_{HPO_2H_2} = 1 \cdot 10^{-2}$$

Acidul hipofosforos se oxidează la aer încetul cu încetul, trecînd în acid fosforos. Această oxidare este catalizată de metale reduse (28).

Asupra reacțiilor de oxidare-reducere la care poate lua parte (de exemplu, cu iod, iodat etc), lucrări mai recente (29) arată că în soluție acidul hipofosforos s-ar găsi sub două forme tautomere, așa-zisa formă normală și alta activă (fapt semnalat, de altfel, de Duncan Mitchell (30).

Ionii H^+ ar cataliza transformarea formei normale în formă activă, dar această transformare decurge lent.

Brodscki și Sulina arată că ionii H^+ accelerează transformarea în direcția formării tautomerului care conține fosfor cu un nor de electroni liberi :



I. S. Rosenkranz (31) arată că pentru oxidarea completă a HPO_2H_2 la H_3PO_4 cu ajutorul acidului azotic, este necesar să se folosească o soluție HNO_3 55%, la temperatura de 90°, timp de 45 de minute.

Cu un acid mai diluat, oxidarea are loc într-o proporție redusă.

Pe baza acestor observații, am reușit să stabilim o nouă metodă de dozare a hipofosfiților alcalini, al cărei principiu este următorul : se oxidează hipofosfitul alcalin cu acid azotic concentrat, pe baia de apă :

$$3\ HPO_2H_2 + 4HNO_3 \rightarrow 3H_3PO_4 + 4NO + 2H_2O$$

Acidul fosforic rezultat este precipitat (în soluție cu pH = 2) cu o soluție de azotat de bismut luată în exces :

$$H_3PO_4 + Bi\ (NO_3)_3 = BiPO_4 + 3\ HNO_3$$

Excesul de bismut se titrează cu o soluție de complexon III în prezența violetului de pirocatehină ca indicator (32).

Reactivi necesari :

— Soluție de complexon III 0,05 M.
— Soluție apoasă 0,1% de violet de pirocatehină.
— Soluție de Bi $(NO_3)_3$, aproximativ 0,2 M.

Tehnica metodei

Se cîntărește la balanța analitică o probă de 0,15—0,30 g hipofosfit alcalin, se aduce într-un flacon conic, se adaugă 4—5 ml acid azotic concentrat și se încălzește pe baia de apă pînă aproape de sec. După răcire, se ia rezidul cu apă distilată, se trece cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 25 ml soluție de Bi $(NO_3)_3 \sim 0,2$ M și se completează la semn. Se agită bine și se lasă în repaus 10 minute. Se filtrează printr-un filtru cantitativ uscat, se aruncă primii 10 ml și din filtrat se iau volume de 20—25 ml, se adaugă 3—4 picături soluție, indicator violet de pirocatehină și se titrează cu soluție de complexon III

0,05 m pînă la virajul indicatorului (galben ca lămîia). Dacă la adăugarea indicatorului soluția nu este de culoare albastră, pH soluției se corectează cu o soluție de amoniac sau acid azotic, după caz.

În paralel, se face o probă de comparație : într-un balon cotat de 100 ml se iau 25 ml soluție Bi $(NO_3)_3 \sim 0,2$ M și se diluiază la semn cu apă distilată (pentru a se evita precipitarea sărurilor bazice de bismut se adaugă cîteva picături de acid azotic diluat).

Din soluția obținută se iau volume de 20—25 ml, se adaugă indicator și se titrează cu soluție de Complexon III 0,05 M, lucrînd în aceleași condiții ca la proba cu hipofosfit.

Pentru calcul, se ține seama de volumul de soluție de complexon folosit la dozarea probei martor, din care se scade volumul de soluție de complexon folosit la dozarea probei de analizat și se raportează la volumul balonului cotat.

Tabelul 1

Rezultatele obținute la dozarea $NaPO_2H_2 \cdot H_2O$

Proba luată în lucru (în g)	găsit la dozare (în g)	diferența (în g)	E %
0,1868	0,1860	0,0008	−0,42
0,2012	0,2002	0,0010	−0,49
0,2143	0,2132	0,0011	−0,52
0,2404	0,2390	0,0014	−0,58
0,2168	0,2160	0,0008	−0,37
0,2554	0,2543	0,0011	−0,43
0,2309	0,2301	0,0008	−0,34
0,2345	0,2367	0,0012	+0,51
0,2276	0,2263	0,0013	−0,57
0,2682	0,2674	0,0008	−0,29

1 ml soluție Complexon III 0,05 M ... 0,0053002 g $NaPO_2H_2 \cdot H_2O$.

Pentru dozare se poate folosi și o soluție de azotat de bismut de molaritate cunoscută, ceea ce nu mai necesită folosirea unei probe martor.

Concluzii

Am stabilit o nouă metodă de dozare a hipofosfiților alcalini prin titrare complexonometrică. Metoda poate fi aplicată și la dozarea altor hipofosfiți decît cei alcalini. Metoda este expeditivă și dă rezultate exacte.

BIBLIOGRAFIE

1. VANINO L., TREUBERT — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, vol. 30, p. 1 999, 1897.
2. CATTELAIN M. E. — *Ann. Chim. analyt. ch. appliqué*, 1930, vol. 2, nr. 12, p. 257.
3. FRANÇOIS M., SEGUIN L. — *J. Pharm. Chim. (Paris)*, 1930, vol. 8, nr. 1, p. 193
4. RAQUET D., PINTE P. — *J. Pharm. Chim. (Paris)*, 1933, vol. 5, nr. 18, p. 125.
5. JONES R. T., SWIFT E. H. — *Anal. Chem.*, 1953, nr. 25, p. 1 272.
6. GOSWANI A. — *J. Ind. Chem. Soc.*, 1955, nr. 18, p. 116.
7. ALVAREZ J. E. — *Rev. farm.*, 1955, vol. 96, (97), p. 129.
8. * * * *Z. anal. Chem.* — 1926, nr. 68, p. 216.
9. KOSZEGI D. și SALGO E. — *Z. anal. Chem.*, 1956, vol. 150, p. 262.
10. GOPALA RAO G., SANKE H., GOWDA — *Z. anal. Chem.*, 1955, vol. 146, p. 167.
11. ZWIECKER A. — *Z. anal. Chem.*, 1934, vol. 110, p. 161.
12. PRINCIVALLE E. — *Ann. Chim. onolit. appliqué*, 1937, nr. 27, p. 538.
13. PLUSCAL H. — *Rec. Trav. chim. Pays-Bas.*, 1955, nr. 74, p. 1 045.
14. BERNHARD D. N. — *Anal. Chem.*, 1954, nr. 26, p. 1 798.
15. SASTRI M. N., KALIDAS CH. — *Anal. Chem.*, 1955, nr. 27, p. 1 062.
16. CIHALIK J., DOLEZAL J., SIMION V., ZYKAS J. — *Čsl. Farm.*, 1953, nr. 2 p. 8.
17. BHASKARA RAO K., GOPALA RAO G. — *Z anal. Chem.*, 1955, nr. 147, p. 274. și 279.
18. GOPALA RAO G., BHASKARA RAO K. — *Z. anal. Chem.*, 1956, nr. 150, p. 333.
19. FIALKOV J. A., KAGAN F. J. — *J. obscei himii*, 1954, vol. 24, nr. 86, p. 3.
20. IONESCU MATIU AL., POPESCU A. — *J. Pharm. Chim. (Paris)*, 1931, nr. 8, p. 12.
21. PIFER CH. W., WOLLISH E. G. — *Anal. Chem.*, 1952, nr. 24, p. 519.
22. AMOROSA M., DAVILLE S. — *Farmaco, Ed. sci.*, 1955, nr. 10, p. 144.
23. GIZELLA LAZLOVOZKY GROMA — *C. Z.*, nr. 17, p. 4 866.

24. PÁL RÓZSA, DÉNESNÉ ZÁHRÁK — *Acta pharm. hung.*, 1955, nr. 25, p. 264.
25. CASINI A. — *Boll. chim.-farm., 1946*, nr. 85, p. 270.
26. GLEUN L. JENKINS, BRUENING CH. — *J. Amer. Ass.*, 1936, nr. 25, p. 19 şi 495.
27. KOLTHOFF I. M. — *Rec. trav. chim. Pays-Bas*, 1927, nr. 46, p. 350.
28. DUNCAN MITCHELL ALEC. — *J. Chem. Soc.*, 1920, nr. 117, p. 957.
29. WIELAND H., FRANKE W. — *Liebigs Annalen der Chemie*, 1928, nr. 464, p. 101. şi 1929, nr. 1, p. 475.
30. PHILIP-HAYQURD, DON M. YOST — *J. Amer. chem. Soc.*, 1949, nr. 75, p. 915.
31. DUNCAN MITCHELL ALEC. — *J. Chem. Soc.*, 1921, nr. 117, p. 1 322.
32. ROSENKRANZ I. S. — *Ž. him. proşîstemsti*, 1938, nr. 11, p. 30.
33. MALÁT M., SUK V., RYBA O. — *Chem. listy*, 1954, nr. 48, p. 203.

Articol intrat în redacţie 7.III.962

Indicele de clasificare : 546.223.2 : 545.

РЕЗЮМЕ

С помощью аналитической характеристики йона гипофосфата, авторы разработали комплексонометрический метод определения щелочных гипофосфитов, основывающийся на следующем принципе:

Гипофосфит окисляется концентрированной азотной кислотой, в горячем состоянии. Полученная в результате реакции фосфорная кислота осаждается (в среде с pH = 2) раствором нитрата висмута, взятого в избытке. Избыток висмута титруется комплексоновым раствором III в присутствии пирокатехина фиолетового в качестве индикатора. Метод может быть применен также для определения других гипофосфитов, помимо щелочных. Метод отличается быстротой и дает точные результаты.

RÉSUMÉ

En utilisant les caractères analytiques de l'ion hypophosphite, les auteurs ont établi une méthode de dosage complexonométrique des hypophosphites alcalins, dont le principe est le suivant :

On oxyde l'hypophosphite avec de l'acide azotique concentré, à chaud. L'acide phosporique obtenu de la réaction est précipité dans un milieu à un pH=2, avec une solution d'azotate de bismuth pris en excès. On titre l'excès de bismuth à l'aide d'une solution de complexon III en présence du violet de pyrocatéchine comme indicateur.

Le méthode peut être utilisée aussi pour le dosage d'autres hypophosphites que ceux alcalins. Elle est rapide et fournit des résultats exacts.

SUMMARY

By applying the analytical characters of the hypophosphite ion, the authors developed a complexonometric method for the determination of alkaline hypophosphites on the following principle :

Hypophosphite is oxidized hot with concentrated nitric acid. The resulting phosphoric acid is precipitated (in a pH∼medium) by means of a bismuth nitrate solution taken in excess. The excess bismuth is titrated with a complexon III solution in the presence of pirocatechin violet as indicator.

The method may also be used in the determination of other, non-alkaline hypophosphites. The process is rapid and the results are accurate.

ZUSAMMENFASSUNG

Unter Ausnützung der analytischen Eigenschaften des Hypophosphitions haben Verff. ein Verfahren zur komplexonometrischen Bestimmung der alkalischen Hypophosphite ausgearbeitet, das auf folgendem Prinzip beruht :

Das Hypopohosphit wird in warmem Zustand mit konzentrierter Salpetersäure oxydiert. Die sich aus der Reaktion ergebende Phosphorsäure wird (bei einer pH 2) mit einer in Überschuß genommenen salpetersauren Wismuthlösung ausgefällt. Der Wismuthüberschuß wird mit einer Komplexon III-Lösung in Gegenwart von Pirokatechinviolett als Indikator titriert.

Das Verfahren kann auch zur mengenmäßigen Bestimmung anderer, nicht nur der alkalischen Hypophosphite gebraucht werden. Es ist rasch durchführbar und gibt genaue Resultate.

FARMACIA
vol. X, nr. 6, anul 1962

Suspensii farmaceutice

Prof. P. Ionescu Stoian, farm. E. Savopol

În lucrare se discută mai multe preparate după formule magistrale în care sînt prescrise substanţe insolubile în lichidul respectiv. Se descriu, de asemenea, preparate în care au loc reacţii între componente cu formarea de compuşi insolubili în lichidul prescris.

Asemenea preparate obţinute din dispersarea unei substanţe solide într-un lichid în care nu este solubilă sînt numite suspensii farmaceutice.

La prepararea suspensiilor farmaceutice trebuie să se respecte două condiţii importante şi anume :

— pulverizarea cît mai fină a substanţei solide ;

— folosirea unui agent de suspensie potrivit, spre a permite omogenizarea preparatului la o agitare uşoară şi pentru a întîrzia sedimentarea substanţei dispersate.

În funcţie de respectarea acestor condiţii se obţin suspensii omogene, cu o stabilitate mai mare, care se omogenizează uşor după o conservare mai îndelungată. Pentru aprecierea calităţii suspensiilor nu există criterii unanim admise. Unii specialişti apreciază calitatea suspensiei prin măsurarea stratului de lichid limpede care rezultă după conservarea preparatului, timp de 24 de ore, într-un cilindru gradat. Atît specialiştii, cît şi farmacopeele nu precizează limitele admisibile de separare în două straturi a suspensiei într-un timp determinat (cu excepţia suspensiei de sulfat de bariu).

Acest unic criteriu, de a măsura stratul de lichid clarificat care rezultă din păstrarea suspensiei timp de 24 de ore, nu este satisfăcător în aprecierea calităţii acestor preparate. Se cunosc din practică suspensii care, în funcţie de agentul ales, formează depozite care se întăresc şi omogenizarea lor ulterioară este foarte dificilă chiar la agitare puternică. De aceea pe lîngă primul criteriu este necesar să se adauge şi condiţia unei uşoare omogenizări a preparatelor chiar după o conservare îndelungată fără să formeze depozite care se întăresc şi nu se desprind decît foarte anevoie.

După cum s-a arătat la realizarea unei suspensii este necesar ca substanţa solidă să fie cît mai bine pulverizată. Dacă nu se respectă această prevedere, particulele solide mai mari, sub acţiunea gravitaţiei vor tinde să se separe mai repede, iar dacă substanţa are o greutate specifică mai mică decît a lichidului, particulele se vor ridica la suprafaţă sub acţiunea forţei hidrostatice. Prin urmare, cu cît particulele suspendate vor fi mai mari, cu atît acţiunea celor două forţe va fi mai intensă şi de aici tendinţa de separare a dispersiei. În consecinţă, substanţa solidă trebuie adusă la particule cît mai mici şi pe cît posibil pulverizată cît mai omogen, spre a asigura o stabilitate cît mai îndelungată a preparatului.

Unele lichide cum este glicerina, siropul au o vîscozitate satisfăcătoare și permit realizarea de suspensii care se omogenizează la ușoară agitare. Alteori, cînd se folosește ca vehicul apa, uleiul, alcoolul, este necesar să se asocieze o substanță ajutătoare, numită agent de suspensie, care să mărească vîscozitatea acestor lichide sau să întîrzie sedimentarea pe alte căi.

În scopul arătat se folosesc, în cazul apei, substanțe naturale sau sintetice cu moleculă mare, cum sînt : uleiul, lanolina, ceara, iar în cazul lichidelor hidroalcoolice, substanțe de sinteză macromoleculare.

În afară de mărirea vîscozității vehiculului, unii agenți de suspensie acționează și prin adsorbția particulelor dispersate. Prin această dublă acțiune este asigurată o stabilitate mai mare a preparatelor. Natura agentului de suspensie trebuie aleasă la fiecare caz în parte, deoarece nu există produși universal valabili ; sînt preferați agenții de suspensie neionogeni care, spre deosebire de cei ionogeni, nu reacționează cu majoritatea componentelor active. Fenomenul amintit mai joacă un rol important în menținerea particulelor în starea de diviziune inițială, evitînd formarea de conglomerate care sînt în dauna stabilității și toleranței preparatului, ceea ce se observă, în special, la suspensiile injectabile.

Din punct de vedere farmaceutic agenții de suspensie care au capacitate relativ mare de adsorbție prezintă incontestabile avantaje. Din punct de vedere terapeutic ele pot prezenta particularitatea de a nu ceda substanța activă în totalitate și de a diminua acțiunea în cazul preparatelor de uz *per oral* sau de a prelungi activitatea în cazul celor parenterale.

Cantitatea de agent de suspensie se stabilește experimental pentru fiecare caz în parte în funcție de natura și cantitatea substanței active. În general se folosesc : tragacanta 0,5—1%, pectine 1—2%, alcool polivinilic 1—2%, metilceluloză 1%, gumă arabică 2—5% raportate la faza lichidă.

★

Luăm în discuție diverse formule, ca de exemplu :

Rp.	Mentol	1 g	
	Alcool	10 g	
	Clorhidrat de novocaină	0,40 g	(1)
	Sulfat de atropină	0,004 g	
	Apă	la 100 g	

Prin solubilizarea mentolului în alcool și amestecarea acestei soluții cu apă, precipită mentolul care se separă la suprafață. Din această cauză rezultă necesitatea de a dispersa mentolul.

Dispersarea mentolului în apă se poate realiza sub formă de suspensie sau de emulsie. În cazul de față suspensia se poate realiza folosind pectinele (1%), metilceluloza (0,60%) sau guma tragacanta (0,75%).

Datorită densității specifice mici a mentolului (0,879) nu se obțin suspensii stabile.

Pentru realizarea unui preparat omogen se poate folosi polisorbatul 80 (3%) sau lecitina (1%). În acest scop se dizolvă mentolul în amestecul de alcool și polisorbat 80 sau lecitină și se adaugă treptat, sub agitare, peste soluția apoasă de novocaină, și atropină.

În lipsa polisorbatului 80 și a lecitinei, se recomandă următorul procedeu, pe care-l considerăm mai bun și din motivul că dă preparate cu gust mai plăcut, astfel : se dizolvă mentolul în 5 părți ulei de floarea soarelui, se realizează o

emulsie primară cu gumă tragacanta și 20 de părți apă, apoi se adaugă restul apei în care s-au dizolvat novocaina și atropina. Se folosește 1 g gumă tragacanta, umectată în prealabil cu 5 părți alcool.

Ori de cîte ori se prescriu substanțe insolubile în apă, dar ușor solubile în ulei, se va proceda ca în exemplul discutat, dispersînd substanța insolubilă sub formă de emulsie care este o formă superioară suspensiei. Discutînd o altă formulă :

Rp. Citrat de sodiu	4 g	
Bromură de calciu	4 g	(2)
Salol	5 g	
Apă de mentă	la 250 g	

Salolul este insolubil în apă. Reacția între bromura de calciu și citratul de sodiu cu formare de citrat de calciu mai puțin solubil nu prezintă în cazul de față un inconvenient, deoarece citratul de calciu format este solubil în lichidul prescris.

Salolul poate fi solubilizat în ulei prin încălzire la temperatură moderată și emulsionarea soluției în ulei ca în cazul precedent.

După acest mod de lucru ar fi necesară o cantitate de aproximativ 30 g ulei. Întrucît cantitatea de ulei este prea mare nu este recomandabilă această metodă.

O dispersare fină se poate obține cu ajutorul polisorbatului 80 după cum urmează : se dizolvă salolul în 10 g alcool prin ușoară încălzire, se amestecă cu 10 g polisorbat 80, apoi se toarnă în fir subțire sub agitare în soluția celorlalte componente.

În lipsă de polisorbat 80, se recurge la suspendarea salolului cu ajutorul gumei tragacanta sau a altor agenți de suspensie.

Prin urmare, ori de cît ori se asociază o substanță insolubilă în apă și solubilă în ulei, dar prescrisă în cantitate mare, aceasta va fi dispersată sub formă de suspensie. Suspendarea salolului în exemplul citat se va face cu gumă tragacanta (0,75%), pectine (1%) sau alcool polivinilic (2%).

Rp. Mentol	1,5 g	
Camfor	1,0 g	
Fenol	1,0 g	(3)
Alcool	10,0 g	
Apă	la 100,0 g	

La preparare, din soluția hidroalcoolică, separă un strat uleios la suprafața lichidului care nu se disperseazâ prin agitare.

Această separare se datorește faptului că mentolul, camforul și fenolul formează un amestec ternar lichid, insolubil în apă. Deși fenolul este solubil în apă (1 : 15), el intră ca o componentă în amestecul ternar ; de aceea camforul și mentolul, în cantitățile prescrise, nu se separă ca un precipitat solid.

În cazul discutat se pune deci problema realizării unei emulsii sau, dacă este indicat, a unei soluții prin mărirea concentrației alcoolice.

În primul caz se poate aplica următorul procedeu :

Amestecul lichefiat de camfor, fenol, mentol se triturează la mojar cu mucilagiu de alcool polivinilic în cantitatea corespunzătoare la 1 g substanță la sută ; se adaugă circa 10 g apă, apoi alcool etilic și sub triturare restul de apă pentru 100 de părți. Se obține o emulsie stabilă care la diluare cu apă nu separă.

Dacă se dispune de polisorbat 80, se dizolvă componentele în alcoolul prescris, se adaugă 10 g polisorbat 80 şi se amestecă ; totul se adaugă treptat şi sub agitare peste restul de apă încălzită la 70°.

Preparatul obţinut nu se tulbură şi nu separă la diluare cu apă.

Ţinînd seama că preparatul serveşte pentru igiena gurii şi că apare o soluţie tulbure la diluarea cu apă nu este un impediment, se recomandă realizarea preparatului sub formă de soluţie alcoolică 50°.

Notă : mucilagiul de alcool polivinilic se prepară în concentraţie de 10% cu apă caldă.

Rp. Anestezină		1 g	
Aspirină		2 g	(4)
Sirop simplu		20 g	
Apă	la	200 g	

În acest caz sînt prescrise două substanţe insolubile în apă. În asemenea cazuri, ori de cîte ori este posibil, va fi adusă în soluţie una dintre componente, de preferinţă cea care are o toxicitate şi stabilitate mai mare, sub formă de dispersie moleculară.

De menţionat că anestezina se poate solubiliza cu ajutorul acidului clorhidric. Datorită însă acidităţii crescute a mediului (sînt necesari 2, 4 ml acid clorhidric 10% pentru a dizolva anestezina), aspirina va fi parţial descompusă.

O altă posibilitate este solubilizarea aspirinei cu ajutorul bicarbonatului de sodiu.

Ar mai fi posibil să se obţină un amestec omogen, clar, cu ajutorul polisorbatului 80 ; se dizolvă aspirina şi anestezina în amestecul de 15 ml alcool şi 5 ml polisorbat 80 şi se adaugă, treptat şi sub agitare, în apa încălzită la 60—70°, la care s-a asociat siropul.

Deşi această rezolvare prezintă incontestabile avantaje din punct de vedere farmaceutic, totuşi datorită gustului dezagreabil pe care îl are şi care nu este mascat de siropul prescris se recomandă prepararea după următorul procedeu :

Se solubilizează aspirina cu ajutorul a 0,90 g bicarbonat de sodiu şi se suspendă anestezina cu pectine (1%), cu tragacantă (0,75%) sau cu alcool polivinilic (1%).

Pectinele se prelucrează în modul următor : 2 pectine se triturează la mojar cu 2 g glicerină, apoi treptat, se adaugă apa prescrisă.

Mucilagiul de tragacanta se prepară după următoarea formulă :

Rp. Gumă tragacanta	10 părţi
Glicerină	70 de părţi
Apă	20 de părţi

Se triturează guma tragacanta cu glicerina şi se adaugă apa lăsînd apoi în repaus 24 de ore.

În lipsa mucilagului se va proceda ca la prelucrarea pectinelor folosind alcool în loc de glicerină.

★

Rp. Camfor		2,5 g	
Acid salicilic		2,0 g	
Hidrochinonă		2,0 g	
Rezorcină		2,0 g	(5)
Alcool		10,0 g	
Glicerină		10,0 g	
Apă	la	100,0 g	

La dizolvarea componentelor în alcool și amestecarea soluției alcoolice cu apa prescrisă precipită camforul și acidul salicilic. O soluționare care evită acest inconvenient este folosirea polisorbatului 80. Prepararea se face în felul următor : se dizolvă acidul salicilic în 10 ml alcool ; de altă parte se dizolvă 1 g acid boric la cald în 5 ml apă și se amestecă cele două soluții încălzindu-se pînă la fierbere (3 minute). Separat se dizolvă camforul în 10 g polisorbat 80 și glicerina prescrisă se amestecă cu prima soluție (răcită la 60°).

Soluția obținută se adaugă în mici porțiuni, sub agitare în 150 g apă încălzită la 60°. În restul de apă se dizolvă hidrochinona și rezorcina și se amestecă cu prima soluție. Se obține un preparat care se menține clar. Trebuie observată ordinea de amestecare a soluțiilor, turnînd soluția de polisorbat 80 în soluția apoasă caldă, astfel amestecul tulburîndu-se și rezultînd o suspensie de camfor stabilă.

O altă posibilitate ar fi solubilizarea componentelor în alcool 50°.

Datorită faptului că preparatul se utilizează în cosmetică, acest mod de preparare este mai indicat, asociind acțiunea antiseptică a alcoolului diluat la aceea a componentelor prescrise.

Dacă amestecul conține și sulf, se va folosi sulful precipitat, care se prelucrează în suspensie după triturare cu glicerină și încorporarea în soluție hidroalcoolică, fără a se mai adăuga un alt agent de suspensie.

Indicele de clas[illegible]are : 615.41

REFERATE

ANALIZA FOTOCOLORIMETRICĂ A FOSFACOLULUI ȘI ARMINEI, A. F. Fursov, Aptecinoe Delo, 1962, nr. 1, p. 46

Fosfacol (esterul paranitrofenil al acidului dietil fosforic) și armin (esterul etil paranitrofenil al acidului etil fosfinic) — esterii compuși ai acizilor respectivi — se folosesc ca substanțe anticolinesterazice. S-a stabilit că acești esteri formează, împreună cu .soluția acetonică de O —dianizidină, în prezența perboratului de sodiu, soluții colorate.

S-a elaborat metoda fotocolorimetrică pentru dozarea soluției apoase de fosfacol, în concentrații de 0,01—0,02% și a arminei în soluție apoasă în concentrație de 0,005%.

Pe scurt, metoda se rezumă la următoarele : în cuva fotocolorimetrului, avînd capacitate de 10 ml, se pipetează 0,2 ml soluție de fosfacol sau 0,5 ml soluție de armin. Treptat se adaugă 2 ml din soluția acetonică 1% de O-dianizidina și 1 ml din soluția 1% de perborat de sodiu. Amestecul se completează cu alcool la 10 ml. După 25 de minute se măsoară absorbția.

Fotocolorimetrarea se face la temperatura de 20°, folosind filtrul spectral cu lungimea de undă de 460 m.μ. Determinarea se face în limitele de 2—45 γ din soluția de cercetat. Sensibilitatea metodei 0,2 mg de substanță de cercetat în 100 ml soluție. Eroarea metodei maxime ± 3%. Durata analizei 30 de minute.

M. Dobrovici

TITRAREA POTENȚIOMETRICĂ A ARGINTULUI ÎN COLARGOL ȘI PROTARGOL — M. K. Abramov, Aptecinoe Delo, 1962, nr. 1 p. 44

S-a elaborat o metodă de titrare ampermetrică a argintului în preparatele colargol și protargol. Analiza s-a efectuat fără o prealabilă distrugere chimică, ceea ce scurtează destul de mult durata analizei.

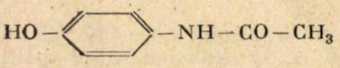
Titrarea ampermetrică s-a efectuat cu ajutorul unei aparaturi instalate după schema obișnuită. Ca anod s-a folosit un microelectrod format dintr-o sîrmă de platină cu diametrul de 0,4 mm, iar electrodul a fost de calomel saturat.

0,2 g colargol, sau 1 g protargol (exact cîntărit) s-a tratat cu 3—4 ml acid azotic 2 N, cu încălzire ușoară. Soluția a fost fiartă pînă la evaporarea completă a oxizilor de azot, apoi răcită și trecută cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, după care s-a completat pînă la semn cu apă distilată. În vasul de titrare s-a introdus partea alicotă de soluție (10, 15, 20 ml) și i s-a adăugat 10 ml soluție saturată de nitrat de potasiu. Volumul total de soluție de titrat s-a adus cu apă distilată ≈ la 30 ml, titrînd soluția cu iodură de potasiu 0,1028 N și folosind instalația cu microelectrodul rotativ. Comparînd rezultatele obținute prin această metodă, s-au tras concluzii că ele se încadrează în limitele celor obținute prin dozarea argintului în preparatele menționate prin metoda Farmacopeei sovietice a VIII-a. În schimb timpul necesar pentru efectuarea analizei este mult mai redus.

M. Dobrovici

NOTĂ ASUPRA PARACETAMOLULUI, **G. Smith, J. I. Mitchell** Pharm J. 1962, p. 137

Paracetamolul, N-acetil-p-aminofenol sau 4'-hidroxiacetanilida, numit și acetaminofen :



are o acțiune analgezică și antipiretică similară acidului acetilosalicilic, adesea înlocuind cu succes pe acesta din urmă. Doza este de 0,5—1 g (comprimat 0,50 g) la fiecare 3—4 ore ; pentru copii doza este de 0,12—0,5 g calculat pentru o linguriță de preparat lichid (elixir sau suspensie).

Din punct de vedere fizico-chimic, paracetamolul este o pulbere albă cristalină, inodoră, cu gust amar persistent, solubil în apă rece 1 : 90, în apă fierbinte 1 : 20, alcool etilic 1 : 8, glicerină 1 : 50 și în cloroform 1 : 50. În soluție apoasă este foarte stabil : perioada de înjumătățire în soluție cu pH=6 este de 21,8 ani și la pH=9, de 2,28 de ani. Degradarea sa este catalizată de acizi și de baze și rezultă p-aminofenol și acid acetic.

Pentru copii, din cauza gustului său amar, se preferă administrarea sa în preparate lichide — elixir sau suspensii —, doza fiind calculată la 0,12 g pentru o linguriță. De la început se pune problema aducerii lui în soluție și mascarea gustului substanței. Mascarea gustului se face cel mai bine cu sirop de smeură, iar adăugarea de glicerol previne dezvoltarea mucegaiului. Ca solvent în cazul elixirului, se folosește o cantitate determinată de alcool, adesea asociat cu glicerină și propilenglicol.

În cazul preparării suspensiilor, acestea se realizează cu ajutorul pulberii de tragacanta (sau carboximetilceluloză sodică) și mascarea gustului amar se face prin adaos la zaharină și sirop de coji de portocole.

Suspensiile, spre deosebire de elixir, permit și încorporarea altor medicamente, ca, de exemplu, cafeina și fosfatul de codeină.

În ambele cazuri, preparatele sînt colorate prin adăugare de soluții de amarant sau de tartrazină.

I. Popa

FARMACIA
vol. X, nr. 6, anul 1962

Contribuții la studiul dozării oximetilantrachinonelor din produsele: Extractum frangulae fluidum et spissum și Vegelax

Farm. Elena Tarpo, farm. Marcela Gheorghiu

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Drogurile vegetale cu oximetilantrachinone, cît și preparatele pe bază de aceste droguri sînt folosite pe scară largă în terapeutică.

Se știe că acțiunea laxativ-purgativă a oximetilantrachinonelor pe lîngă doză este în funcție și de forma sub care ele se găsesc, adică în stare glicozidică sau liberă.

Este de ajuns să amintim că glucofrangulina este de 5 ori mai activă decît **frangulemodina — agliconul său — acesta avînd o acțiune purgativă redusă.** Se înțelege de la sine că valoarea purgativă a unui drog sau produsului respectiv este cu atît mai intensă cu cît este mai bogat în forme glicozidice (2,4).

Aceste date impun, în vederea asigurării unui produs medicamentos cu o valoare terapeutică constantă, ca el să conțină o cantitate cît mai mare de oximetilantrachinone glicozidate, fapt care se poate constata prin dozarea lor.

Dozarea oximetilantrachinonelor pînă acum cîțiva ani se efectua aproape în exclusivitate gravimetric, iar în ultima vreme se face pe cale fotocolorimetrică, deoarece metodele gravimetrice (5), determinînd tot ce este extractibil cu eter, cloroform sau alt solvent organic, dau valori relativ mari, care depășesc, de obicei, cu mult conținutul real în oximetilantrachinone, în schimb procedeul fotocolorimetric, care duce la date mult mai apropiate de cele reale, permite să se determine, în același timp, conținutul în oximetilantrachinone libere, glicozidate, oxidate și reduse.

Industria noastră de medicamente prepară o serie de produși pe bază de oximetilantrachinone, unele folosite ca atare, iar altele ca materie primă pentru obținerea unor forme tipizate, fără să prevadă dozarea lor.

Acest fapt ne-a determinat să luăm în studiu dozarea oximetilantrachinonelor din produsele preparate de industria noastră chimică-farmaceutică și anume : extractul de *Frangula* fluid și moale și Vegelax.

Ținînd seama de rezultatele pozitive ale cercetărilor noastre anterioare (3) în legătură cu determinarea fotocolorimetrică a oximetilantrachinonelor totale și libere din coaja de *Frangula* am căutat să adaptăm aceste procedee la dozarea oximetilantrachinonelor din produsele amintite mai sus.

În lucrarea de față dăm rezultatele obținute pentru fiecare produs în parte.

1. *Principiul metodei*

Metoda propusă de noi pentru dozarea oximetilantrachinonelor se bazează pe reacția de culoare pe care o dau acești compuși cu hidroxizii alcalini, reacție cunoscută sub numele de reacția Bornträger, iar intensitatea culorii se citește la fotometrul I. O. R. sau Pulfrich, în jurul lungimii de undă de 530 mμ și în cuvă de 0,50 cm.

Deoarece metoda prezintă particularități de tehnică de mică importanță vom preciza, de la început, reactivii și tehnica de lucru adoptată.

2. *Reactivii*

a) Eter etilic.
b) Acid acetic p.a.
c) Soluție hidroxid de sodiu 30%.
d) Soluție hidroxid de sodiu 5% amoniacală 2% (1).

3. *Tehnica de lucru*

a) Pentru determinarea oximetilantrachinonelor totale

O cantitate de produs cîntărită la balanța de precizie se trece cantitativ cu 7,5 ml acid acetic glacial într-un balon de 100 ml prevăzut cu refrigerent cu reflux : se fierbe conținutul balonului timp de 15 minute pe reșou electric cu sită de azbest. Se adaugă apoi 30 ml eter etilic prin refrigerent, se fierbe din nou 15 minute pe baia de apă. După răcire se decantează amestecul de acid acetic și eter etilic prin hîrtie de filtru într-o pîlnie de separare de 250—300 ml.

Reziduul din balon, împreună cu filtrul de hîrtie, se fierbe din nou cu 20—30 ml eter etilic, timp de 10 minute pe baia de apă și se decantează conținutul prin alt filtru de hîrtie în aceeași pîlnie de separare. Balonul și filtrul se mai spală încă o dată cu circa 5—10 ml eter etilic care se toarnă peste soluțiile eterice extractive din pîlnia de separare. Peste lichidul acidoeteric din pîlnie se toarnă un amestec format din 15 ml soluție hidroxid de sodiu 30% și 25 ml soluție hidroxid de sodiu amoniacală și se agită, timp de 2—3 minute.

Se culege stratul apos de culoare roșie într-un balon cotat de 200 ml, iar stratul eteric se extrage din nou cu mici cantități (circa 5—10 ml) de soluție hidroxid de sodiu amoniacală pînă ce stratul apos se separă incolor. Se reunesc toate soluțiile apoase alcaline în balonul cotat de 200 ml, se completează la semn cu soluție de hidroxid de sodiu amoniacală. Se introduce balonul cu soluția într-o baie de apă în fierbere în care se menține 20 de minute. După răcire se citește intensitatea culorii soluției la filtrul S_{53} al fotometrului I.O.R. sau Pulfrich în cuve de 0,5 cm, soluția martor fiind formată dintr-un amestec de 7,5 ml acid acetic glacial ; 15 ml soluție hidroxid de sodiu 30% și 70 ml soluție hidroxid de sodiu amoniacală, iar cantitatea de oximetilantrachinone se stabilește cu ajutorul curbei etalon.

b) Pentru determinarea oximetilantrachinonelor libere

O cantitate de produs cîntărită la balanța de precizie se trece cantitativ (cu circa 10—20 ml eter etilic) într-un balon de 100 ml, căruia i se adaugă un refrigerent ascendent, apoi se extrage de două ori la cald, pe baia de apă, cu cîte 20—25 ml eter etilic. Soluțiile eterice se filtrează prin hîrtie de filtru. Se spală balonul și filtrul cu circa 10—15 ml eter etilic care se adaugă soluțiilor eterice extractive reunite. Se continuă ca la „determinarea oximetilantrachinonelor totale". Cantitatea de oximetilantrachinone se stabilește cu ajutorul curbei etalon.

4. *Construirea curbei-etalon*

1,00 g $CoCl_6.6H_2O$ exact cîntărit se dizolvă în 100 ml apă într-un balon cotat. Extincția acestei soluții citită la fotocolorimetrul I. O. R. sau Pulfrich în cuve de 0,5 cm la filtrul S_{53} corespunde extincției unei soluții alcaline care conține 0,36 mg% de istizin.

Din punctul corespunzător în sistemul de coordonate se trage o linie prin punctul zero. Această dreaptă reprezintă curba etalon.

5. *Rezultatele obținute*

a) *Extractum frangulae fluidum et spissum*

Folosind tehnica de mai sus și luînd în lucru circa 0,20 g extract de *Frangula* fluid sau moale, cîntărit la balanța de precizie pentru determinarea oximetilantrachinonelor totale și circa 0,50 g extract cîntărit tot la balanța de precizie pentru determinarea oximetilantrachinonelor libere, am dozat cantitatea de acești principii din șarje diferite de produse provenite de la fabrica „Galenica" și am obținut rezultatele consemnate în tabelul I.

Tabelul I

Conținutul în oximetilantrachinone din *Extractum frangulae fluidum et spissum*

Denumirea extractului	Număr șarje	Oximetilantrachinone % (g)		Procentul de oximetilantrachinone libere din total
		libere	totale	
Extractum frangulae fluidum	3177	0,09	1,91	4,71
	3177(2)	0,03	1,36	2,20
	3238	0,06	1,83	3,27
	3301	0,08	1,83	4,37
	3386	0,06	1,60	3,75
	3516	0,05	1,57	3,18
	3641	0,12	2,20	5,45
Extractum frangulae spissum	3003	0,08	8,7	0,91
	3003(2)	0,04	6,4	0,62
	3003(3)	0,16	8,6	1,86
	3003(4)	0,06	9,5	0,63

După cum se poate constata din acest tabel, conținutul în oximetilantrachinone totale al ambelor extracte variază în limite mai mult sau mai puțin largi ($\pm$ 22% față de medie pentru extractul fluid și $\pm$ 14% față de medie pentru extractul moale). Variația se datorește, desigur, conținutului diferit în oximetilantrachinone al loturilor de coaje de *Frangula* din care se prepară aceste extracte și care este cuprins după cum s-a arătat (6) între 1,5 și 3,5 g%.

După noi, atît timp cît aceste extracte servesc numai ca materie primă pentru prepararea produselor tipizate, variația conținutului lor în oximetilantrachinone totale nu prejudiciază asupra valorilor terapeutice, dacă pentru produsele tipizate obținute se vor prevedea limitele între care poate să varieze acest conținut. Important însă pentru valoarea lor terapeutică este ca totalul de oximetilantrachinone libere să fie cît mai scăzut, știind că formele glicozidate sînt mult

mai active. De aceea este de dorit ca acest conţinut să nu depăşească 5% din conţinutul de oximetilantrachinone totale. Din acest punct de vedere, ambele extracte cercetate de noi îndeplinesc condiţiile.

b) *Vegelax*

Vegelax este un produs tipizat sub formă de drageuri care are următoarele componente :

— *Extractum frangulae* sicc. 0,15 g ;
— *Extractum Rhei* sicc. 0,15 g ;
— *Extractum cichorii* sicc. 0,10 g ;
— *Extractum liquiritiae* sicc. 0,10 g.

Acţiunea terapeutică purgativă a acestui preparat se datoreşte, în primul rînd, oximetilantrachinonelor din extractele de *Frangula* şi *Revent* şi într-o oarecare măsură şi celorlalte componente ale lui.

Pentru determinarea cantităţii de oximetilantrachinone existente în acest produs, se procedează în felul următor :

10 drajeuri, după îndepărtarea învelişului colorat (prin uşoară umezire şi frecare între degete), se zvîntă cu hîrtie de filtru şi se pulverizează fin la mojar. Se cîntăreşte la balanţa de precizie circa 0,05 g pulbere din masa obţinută pentru determinarea oximetilantrachinonelor totale şi circa 0,50 g pulbere pentru determinarea oximetilantrachinonelor libere, apoi se continuă operaţiile după tehnica indicată mai sus.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Conţinutul în oximetilantrachinone din produsul *Vegelax*

Număr şarje	Oximetilantrachinone g/drajeu		Procentul de oximetilantrachinone libere din total	Variaţia maximă a cantităţii de oximetilantrachinone totale faţă de valoarea medie
	libere	totale		
801	0,0001	0,0108	0,92	
1287	0,0001	0,0140	0,71	
3320	0,0001	0,0130	0,77	
3917	0,0003	0,0180	1,66	
4407	0,0002	0,0130	1,53	±46 %
5956	0,0006	0,0170	3,53	
4879	0,0002	0,0230	0,87	
4422	0,0023	0,0140	16,42	
5418	0,0002	0,0190	1,05	
		M 0,0157		

Din examinarea datelor de mai sus rezultă că conţinutul în oximetilantrachinone totale la acest produs variază foarte mult de la o şarjă la alta, în schimb conţinutul în oximetilantrachinone libere faţă de total, nu depăşeşte 5%.

Urmărind repartizarea oximetilantrachinonelor pe drajeu în cadrul aceleiaşi şarje, de asemenea am găsit unele variaţii, dar mult mai mici (tabelul III).

Tabelul III

Variația conținutului în oximetilantrachinone în funcție de șarjă în produsul Vegelax

Număr șarjă	Oximetilantrachinone g/drajeu		Variația maximă a cantității de oximetilantrachinone totale față de valoarea medie
	libere	totale	
4422	0,00030	0,0170	
4422	0,00040	0,0180	
4422	0,00140	0,0140	±14,4 %
4422	0,00098	0,0140	
4422	0,00230	0,0140	
3320	0,00025	0,0120	
3320	0,00015	0,0110	
3320	0,00017	0,0110	±11,2 %
3320	0,00015	0,0100	
3320	0,00140	0,0093	

Ținînd seama de eroarea de ± 10% admisibilă pentru o dozare fotocolorimetrică, diferențele înregistrate la drajeuri pe aceeași șarjă sînt mici și pot fi evitate printr-o mai bună omogenizare a masei drajeurilor.

În cazul diferențelor constatate la drajeurile de *Vegelax* provenite din șarje diferite, am considerat că acest lucru se datorește diferenței de conținut în oximetilantrachinone a extractelor de coaje de *Frangula* și de *Revent*, conținut care — după cum am amintit mai sus — nici nu se dozează și nici nu se prevăd limite de variație.

Formula de preparare a Vegelaxului, după cum am precizat, prevede cantitatea de extract pe drajeu și nu dă nici o indicație în legătură cu oximetilantrachinonele. Din studiile noastre reiese destul de clar că totalul de oximetilantrachinone al extractelor din care se prepară acest produs variază de la șarjă la șarjă.

Pentru a avea un produs cu valoare terapeutică constantă și reproductibilă, socotim că este absolut necesar ca formula preparatului să prevadă, nu cantitatea de extract, ci cantitatea de oximetilantrachinone totale, care după datele noastre poate fi în jurul cifrei de 0,015 g/drajeu (aproximativ valoarea mediei calculată din cele 9 șarje controlate).

Concluzii

Rezultatele cercetărilor noastre ne duc la următoarele concluzii generale :

1. Am adaptat o metodă fotocolorimetrică de dozat oximetilantrachinonele totale și libere și am precizat condițiile de determinarea lor din *Extractum frangulae fluidum et spissum* și *Vegelax.*

2. Din rezultatele obținute cu ajutorul metodei propuse de noi reiese că conținutul în oximetilantrachinone totale este cuprins între 1,36 și 2,20 g% pentru *Extractum frangulae fluidum ;* între 6,4 și 9,5 g% pentru *Extractum franguale spissum* și 0,010 8-0,023 0 g/drajeu pentru *Vegelax,* iar conținutul în oximetilantrachinone liberă față de total la produsele de mai sus nu depășește 5%.

3. Propunem ca metoda elaborată să fie introdusă în noua ediție a Farmacopeei Romîne pentru dozat oximetilantrachinonele libere și totale din extractele pe bază de acești principii activi.

BIBLIOGRAFIE

1. AUTERHOFF H. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1953, nr. 3, p. 137.
2. BRIDEL M., CHARAUX C. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1933, nr. 15, p. 642 ; 1935, nr. 17, p. 793.
3. CUCU V., TARPO EL., *Farmacia (Bucureşti)*, 1959, nr. 7, p. 559.
4. GAMMERMAN A. F. — *Kurs farmacognozii*, Ed. Medghiz, Leningrad, 1960, p. 216.
5. NIKONOV G. K., SAPUNOVA L. A. — *Med. Promîşl.*, 1960, nr. 10, p. 38.
6. TARPO EL., CUCU V., — *Farmacia (Bucureşti)*, 1960, nr. 8, p. 371.

Articol intrat în redacţie 4.II.962.

Indicele de clasificare : 615.732.598.3 : 615.32

REFERAT

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A ADRENALINEI PRIN METODA TITRĂRII LUMINISCENTE, V. I. **Koppel,** Aptecinoe Delo, 1962, nr. 1, p. 40

Determinarea cantitativă a adrenalinei s-a făcut prin titrare în lumina ultravioletă, cu soluţia substanţei apte să inhibe fluorescenţa.

S-a determinat cantitativ adrenalina în:

a) Soluţia de adrenalină 0,1%.

Metoda, pe scurt, se rezumă la următoarele : 1 ml din soluţia de cercetat s-a adus cu apă la 20 ml. Soluţia a fost lăsată într-un balon cotat deschis timp de 30 de minute, agitînd uşor conţinutul din timp în timp. S-a pipetat 4 ml din soluţie, peste care s-a adăugat 1,2 ml soluţie hidroxid de sodiu 10%.

S-a agitat şi s-a lăsat în repaus timp de 1—2 minute. După aceea s-a tratat cu soluţie de salicilat de sodiu 5%. Titrarea s-a făcut într-o cameră întunecoasă la lumină ultravioletă filtrată. La sfîrşitul titrării fluorescenţa galben-verzuie a soluţiei dispare, trecînd în albastru violet. Dispariţia fluorescenţei nu este netă, cînd concentraţia de adrenalină în soluţia cercetată este peste 1 : 20 000.

b) Amestecuri medicamentoase care conţin adrenalină alături de penicilină, novocaină, clorură de sodiu, acid boric, sulfat de zinc, dicaina şi cocaina.

Titrarea durează 10—15 minute nu necesită folosirea soluţiilor etalon şi colorimetre.

La determinarea adrenalinei cristalizate eroarea metodei este de cel mult $\pm$ 0,0056%, iar la determinarea soluţiei de adrenalină 0,1% eroarea metodei este de $\pm$ 5,6%.

Metoda este propusă pentru determinarea adrenalinei în amestecurile medicamentoase preparate în farmacii.

M. Dobrovici

FARMACIA
vol. X, nr. 6, anul 1962

Leferdítva 1 864 1/62

Dozarea colorimetrică a azotiţilor şi azotaţilor în amestec

Farm. dr. **I. Popa**, dr. **Gh. Borş**, farm. **L. Armăşescu**, farm. **T. Stan** şi prof. **N. Ioanid**
Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie Bucureşti

Adesea în toxicologia aplicată se pune problema dozării cantităţilor mici de azotaţi şi azotiţi în amestec. Astfel de cazuri se întîlnesc în analiza azotatului ca impuritate în azotiţi alcalini oficinali, în analiza apelor potabile, în stabilirea proporţiilor de azotit şi azotat adăugaţi drept conservanţi în cărnuri şi mezeluri, ca şi în cazurile chimico-judiciare.

Prezenta lucrare a fost ocazionată de un caz de otrăvire cu un amestec de azotit şi azotat alcalin (8).

Din punct de vedere teoretic şi practic există 4 posibilităţi pentru dozarea unor asemenea amestecuri :

a) reducerea catalitică a azotaţilor la azotiţi ;
b) reducerea azotaţilor şi azotiţilor la amoniac ;
c) reducerea electrochimică a azotaţilor şi azotiţilor (polarografie) ;
d) oxidarea azotiţilor la azotaţi.

În ceea ce priveşte reducerea catalitică a azotaţilor la azotiţi există indicaţii bibliografice, dar trebuie respectaţi unii parametri, însă în general procedeul este pasibil de erori (9).

Reducerea azotaţilor şi azotiţilor la amoniac folosind ca reducător zincul, aluminiul sau aliajul Dawarda în mediu alcalin, urmată de antrenarea amoniacului format, după datele literaturii, nu este o metodă practicabilă (10).

Încercările făcute de noi, efectuînd reducerea cu foiţe de aluminiu în mediu de hidroxid de sodiu 30%, ne-a arătat că reducerea este totală, aşa cum anterior a constatat unul din noi (7). Dificultatea propriu-zisă constă în dozarea colorimetrică a amoniacului cu ajutorul reactivului Nessler (formula indicată de Winkler).

Experimentările făcute de către Ciogolea şi Apreotesei (4) au arătat că produsul dintre amoniac şi reactivul Nessler nu este reprezentat de un compus cu o compoziţie unitară, iar cercetările de ordin cantitativ (5) au confirmat acest fapt.

Alte lucrări mai recente au subliniat, ca şi Ciogolea şi colaboratorii (5), influenţa excesului de iodură de potasiu asupra compusului format (11).

Dozările fotometrice făcute de noi, cu fotocolorimetrul tip I. O. R., ne-au arătat că pentru aceeaşi cantitate de amoniac se obţin rezultate aproape identice, dar pentru cantităţi diferite de amoniac dintr-o soluţie etalon, nu se obţine

o curbă dreaptă într-un sistem de coordonate absorbţie-concentraţie. Aceste fapte confirmă, fără o adîncire a fenomenului, concluziile autorilor menţionaţi anterior.

Lucrarea noastră, s-a axat, în vederea elaborării unei metode colorimetrice pentru dozarea amestecului de azotiţi şi azotaţi, pe oxidarea azotiţilor în azotaţi cu ajutorul apei oxigenate.

Oxidarea azotiţilor în azotaţi este cantitativă, dacă ea are loc în mediu neutru sau slab alcalin (1).

Principiul metodei elaborate de noi constă din dozarea în prealabil a azotiţilor prin aplicarea reacţiei de formare a sulfanilamidocrisoidinei (prontosil roşu), care constă în diazotarea sulfanilamidei şi cuplarea compusului de diazoniu cu clorhidratul de m-fenilendiamină. Calculul cantităţii de azotit alcalin se face în N-nitros.

În faza a doua, o porţiune din amestec este oxidată cu ajutorul apei oxigenate. În aceste condiţii, azotitul este trecut în azotat. Acesta la tratare cu acid fenol-2, 4-disulfonic în mediu de acid sulfuric concentrat, dă acid 6-nitrofenol-2, 4-disulfonic care, în mediu alcalin, este colorat în galben, coloraţie datorită sării formate (3). Cantitatea de azotit format este exprimată în N-azotic.

În ambele cazuri, echivalentul de azotit şi azotat este exprimat în conţinut de azot, acesta fiind factorul comun.

Deşi principiul unei astfel de metode, pentru dozarea amestecului de azotiţi şi azotaţi, a fost enunţată de mult timp (6), traducerea în practică a acesteia nu am găsit-o în literatura de specialitate.

Partea experimentală

Pentru dozarea azotiţilor ne-am servit de reacţia de formare a sulfanilamidocrisoidinei (13). Soluţiei de analizat, avînd un conţinut de azotit exprimat în azot de 0,010—0,100 mg N. şi răcită într-o baie de gheaţă, i se adaugă 1 ml soluţie clorhidrică de sulfanilamidă 1% (1 g substanţă + 5ml apă + 5 ml acid clorhidric concentrat şi după dizolvare se completează cu apă la 100 ml). După un repaus de 2—3 minute se adaugă 1 ml soluţie 0,8% clorhidrat de m-fenilendiamină, iar după alte 3 minute se alcalinizează cu 1 ml soluţie 20% NaOH. În aceste condiţii se obţine sarea sodică a prontosilului roşu care este solubilă. Se completează volumul soluţiei la 50 ml. Pentru fotocolorimetrare se foloseşte cuva de 0,5 cm. şi filtrul S.47. Curba de absorbţie este arătată în diagrama I.

Factorul de convertire pentru aflarea cantităţilor de nitrit de sodiu este 0,4926, iar pentru nitritul de potasiu este 0,607 5.

Pentru nitraţi, ca şi pentru nitriţi, s-a folosit aceeaşi curbă de absorbţie, deoarece, atît unul, cît şi celălalt conţin aceeaşi cantitate de azot pentru cantităţi echimoleculare.

În cazul nitriţilor, soluţiei respective i se adaugă 20 de picături de *peroxid de hidrogen de concentraţie 1+2* şi se evaporă la sicitate. Peste reziduul uscat se adaugă, pe cît posibil mai repede, 2 ml de acid fenol-2, 4-disulfonic (12,5 g fenol proaspăt distilat şi incolor, 100 ml acid sulfuric concentrat şi 15 ml acid sulfuric cu 40% SO_3; amestecul se încălzeşte timp de 2 ore pe baia de apă) (2). După un repaus de 15 minute se diluează cu 5 ml apă şi se neutralizează cu 7 ml soluţie 50/100 NaOH. După răcire. soluţia galbenă se aduce cantitativ într-un balon cotat de 50 ml.

Acidul fenol-2, 4-disulfonic prezintă avantajul obţinerii unui compus cu structură chimică bine definită (12).

Folosirea soluţiei de NaOH pentru neutralizare este mai avantajoasă decît KOH, deoarece sulfatul de sodiu este mult mai solubil decît cel de potasiu.

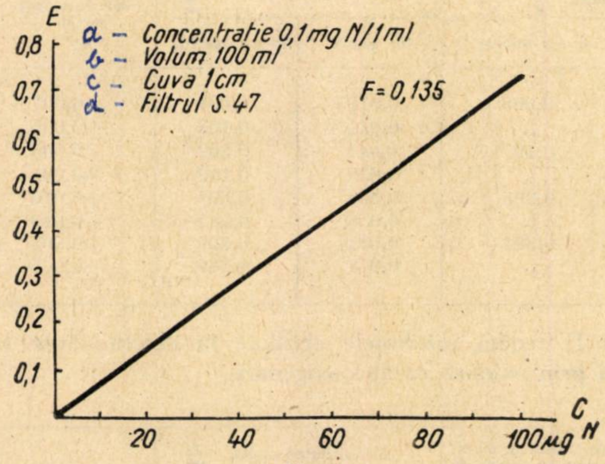


Fig. 1

Pentru fotocolorimetrare se foloseşte cuva de 2 cm şi filtrul S. 47. Comparativ, faţă de apa distilată, o probă în alb arată o extincţie de 0,03.

Curba de absorbţie pentru azotaţi şi azotiţi oxidaţi este reprezentată în diagrama II.

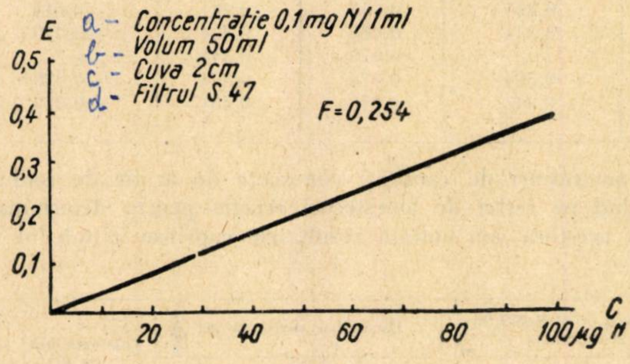


Fig. 2

Pentru convertirea concentraţiei de azot în azotat de sodiu se foloseşte factorul 0,606 8, iar pentru azotatul de potasiu 0,721 7.

În cazul unui amestec de azotiţi şi azotaţi, după dozările colorimetrice, respective, se scade cantitatea de azot a azotitului din cantitatea totală de azot determinată prin metoda cu acid fenoldisulfonic, diferenţa reprezentînd cantitatea de N-azotic. Dacă între cifrele găsite nu există nici o diferenţă, aceasta înseamnă absenţa azotaţilor.

Redăm mai jos, în tabelul I, unele rezultate pe care le-am obținut pentru azotiți prin aplicarea reacției de formare a prontosilului roşu.

Tabelul I

Cantitatea de $NaNO_2$ exprimată în mg N, luată în lucru		Cantitatea găsită		Diferența față de M	Găsit pentru 100
în mg N	în mg $NaNO_2$	în mg N	în mg $NaNO_2$		
0,020	0,098	0,0185	0,091	−0,007	92,86
0,020	,,	0,021	0,103	+0,005	105,10
0,040	0,197	0,041	0,202	+0,005	102,53
0,040	,,	0,039	0,192	−0,005	97,46
0,060	0,295	0,062	0,305	+0,010	103,38
0,060	,,	0,058	0,285	−0,010	96,61
0,080	0,394	0,081	0,399	+0,005	101,26
0,080	,,	0,079	0,389	−0,005	98,73

În tabelul II redăm rezultatele obținute la determinarea azotaților, proveniți din azotiți prin oxidare cu apă oxigenată.

Tabelul II

Cantitatea de $NaNO_2$ exprimată în mg N, luată în lucru și oxidată la $NaNO_3$		Cantitatea găsită		Diferența față de M	Găsit pentru 100
în mg N	în mg $NaNO_2$	în mg N	în mg $NaNO_2$		
0,020	0,098	0,021	0,103	+0,005	105,10
0,030	0,147	0,0275	0,135	−0,012	91,83
0,040	0,197	0,0375	0,185	−0,012	93,90
0,040	,,	0,0394	0,192	−0,005	97,46
0,050	0,246	0,050	0,246	—	100,00
0,060	0,295	0,057	0,281	−0,014	95,25
0,070	0,344	0,068	0,334	−0,010	97,09
0,070	,,	0,070	0,344	—	100,00
0,080	0,394	0,076	0,374	−0,020	94,92
0,090	0,443	0,078	0,431	−0,012	97,29

Făcînd amestecuri de cantități cunoscute de azotit de sodiu și azotat de sodiu și aplicînd pe astfel de amestecuri reacția pentru determinarea azotiților, ca și oxidarea acestora, am obținut rezultatele cuprinse în tabelul III.

Tabelul III

Cantitățile de $NaNO_2$ (a) și $NaNO_3$(b) luate în lucru și exprimate în		Cantitățile găsite în mg		Diferența față de M	Găsit pentru 100
N-nitros N-nitric	mg $NaNO_2$ mg $NaNO_3$	N-nitros N-nitric	$NaNO_2$ $NaNO_3$		
0,020	0,098	0,021	0,103	+0,005	105,10
0,080	0,485	0,079	0,479	−0,006	99,45
0,060	0,295	0,057	0,281	−0,014	95,26
0,040	0,243	0,044	0,267	+0,024	109,87
0,080	0,394	0,078	0,384	−0,010	97,46
0,020	0,127	0,021	0,127	—	100,00
0,040	0,197	0,039	0,192	−0,005	97,46
0,060	0,364	0,060	0,364	—	100,00

Din tabelul III se poate observa că proporția totală de azot provenită de la azotit și azotat este regăsită. Erorile care se constată, în minus sau în plus, pentru unul din componenții amestecului, dar mai ales pentru azotit, atrag după ele o eroare pentru azotat, mai ales că acesta din urmă este determinat prin diferență.

Concluzii

Din expunerea lucrării se poate conchide :

1. Oxidarea cu apă oxigenată în mediu neutru sau slab alcalin a azotiților la azotați este cantitativă.

2. Atît pentru sarea sodică a prontosilului roșu, cît și pentru sarea trisodică a acidului 6-nitro-1-fenol-2, 4-disulfonic în intervalul de concentrații 0,040—0,100 mg N-azotic este urmată legea Lambert-Beer.

3. Azotitul și azotatul pot fi dozați colorimetric, cu condiția ca întîi să se determine azotitul și rezultatul să fie exprimat în N-azotos, iar în faza a doua azotitul să fie oxidat la azotat. Azotitul oxidat și azotatul existent, constituind o singură sumă este exprimată în N-azotic. Din diferența dintre cantitatea de N-azotic și N-azotos, se obține cantitatea de N-azotic corespunzătoare azotatului.

Prin convertire, cu ajutorul unor factori, se obține cantitatea de azotit și azotat, exprimată după caz, ca sare de sodiu sau de potasiu.

BIBLIOGRAFIE

1. BLOK N. I. — Analiza chimică calitativă (traducere), Editura tehnică, București, 1955, p. 120, 203.
2. CHAMOT E. M., PRATT D. E. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1910, nr. 32, p. 630.
3. CHAMOT E. M., PRATT D. E., REDFIELD H. W. — *J. Amer. chem. Soc.* 1911, nr. 33, p. 366—384.
4. CIOGOLEA GH., APREOTESEI C. — *Farmacia (București)*, 1959, nr. 5, p. 399—405.
5. CIOGOLEA GH., APREOTESEI C., CREANGĂ S., MOTOCESCU R. — *Farmacia (București)*, 1960, nr. 1, p. 29—35.
6. FOUILLOUZE G. — Chimie qualitative et quantitative appliquée. Ed. Général Lyonnaise, Lyon, 1931, p. 346.
7. IOANID N., RĂDULESCU AL., — *Revista de medicină legală*, 1939—1940, anul III, nr. 3—4, p. 458—461.
8. IOANID N., BORȘ GH., POPA I. — *Farmacia (București)*, 1958, nr. 6, p. 487—489.
9. LAMBERT JACK L., ZITOMER FRED. — *Analyt. Chem.*, 1960, vol. 32, nr. 12, p. 1 684—1 686.
10. MEERMAN G. — *Dissert. Abstr.*, 1960, nr. 20, p. 4 507 ; *Analyt. Abstr.*, 1 061, nr. 6, p. 2 367.
11. MITTELMAN L., MAYER S. — *Pharm. Acta Helv.* 1961, vol. 36, nr. 5, p. 304—312.
12. MORETTE A., HALOT D. — *Ann. pharm. franç.*, 1960, vol. 18, nr. 12, p. 833.
13. POPA I., PUCEREA I., VASILIEV R. — *Farmacia (București)*, 1953, vol. 1, nr. 1, p. 41—43.

Articol intrat în redacție 9.II.962

Indicele de clasificare : 546.175 : 543

РЕЗЮМЕ

Метод разработанный для колориметрического определения находящихся в смеси нитритов и нитратов состоит в предварительном определении нитрата, причем в последующей фазе, после окисления определяется общий нитрат. Выражая результаты в N азотистом и N азотном, с помощью разницы получаются их соотношения. Пересчет в натриевые или калиевые соли производится с помощью соответствующих факторов.

RÉSUMÉ

Cette méthode, conçue pour le dosage colorim.trique des azotites et des azotates en mélange, consiste dans un dosage préalable de l'azotite et, dans une seconde phase, sur une autre aliquate, on dose après l'oxydation l'azote total. En exprimant les résultats en N-azoteux et N-azotique, on obtient, par la différence, leurs taux. La conversion en sels de sodium ou de potassium s'effectue à l'aide de certains facteurs.

SUMMARY

This method, devised for the colorimetric determination of nitrites and nitrates in compounds, consists in previous determination of nitrites and, in a second stage, in another aliquot after oxidation determination of total nitrogen. Results expressed in nitrous and nitric nitrogen show the proportions as obtained by the differences. Conversion into sodium and potassium salts is obtained with the aid of certain factors.

ZUSAMMENFASSUNG

Das ausgearbeitete Verfahren für die kolorimetrische Bestimmung von Nitriten und Nitraten in einem Gemisch besteht in vorhergehender Bestimmung des Nitrits und nachher, in der zweiten Phase, an einer anderen Menge, wird nach erfolgter Oxydation das Gesamtnitrat bestimmt. Die Ergebnisse werden in N nitrosum und N nitricum ausgedrückt, deren Verhältnisse man durch Subtraktion erhält. Die Umwandlung in Natrium- oder Kaliumsalze erfolgt mit Hilfe von bestehenden Faktoren.

FARMACIA
vol. X, nr. 6, anul 1962

Metoda rapidă de identificare a flavonelor în produse vegetale

Farm. E. Grigorescu
Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie
Facultatea de farmacie, Bucureşti

Datorită importanţei pe care au căpătat-o în ultimul timp flavonele, utilizate tot mai mult pentru proprietăţile lor hipotensive şi diuretice, au fost propuse numeroase metode pentru identificarea, izolarea şi dozarea lor în produsele vegetale.

Pentru a uşura procesul de identificare a flavonelor în produsul vegetal, în scopul controlului calităţii sale, sau de a cerceta produse sau plante noi cu flavone, am considerat că cel mai avantajos procedeu este aplicarea cromatografiei de partiţie pe hîrtie. Deşi, în general, această metodă este mai complicată şi cere un timp îndelungat de executare, totuşi nu necesită purificările inerente obţinerii unui extract care să reacţioneze cu reactivii specifici ai flavonelor, iar pe de altă parte face posibilă identificarea mai multor componente flavonice, simultan.

Procedeele cele mai des utilizate, pentru separarea şi identificarea flavonelor, prin cromatografie pe hîrtie, sînt în eluţie ascendentă şi mai rar, descendentă. În aceste procedee se foloseşte, de obicei, amestecul de solvenţi Partridge, n-butanol—acid acetic—apă (4 : 1 : 5), iar timpul de eluţie variază între 10 şi 40 de ore.

Separarea spoturilor este foarte bună, însă timpul este prea îndelungat, pentru analize rapide.

Ca atare, am găsit necesar să întreprind o cercetare pentru alegerea unui procedeu care să scurteze, cît mai mult, timpul de lucru. Pentru aceasta era necesară stabilirea a doi factori care să ducă la scurtarea timpului : sistemul de lucru şi amestecul de solvenţi.

Ca sistem de lucru cel mai avantajos am găsit metoda de cromatografie circulară, executată în cutii Petri, după procedeul propus de N. Venner (1) şi aplicat de el la identificarea ozelor în cercetări de bacteriologie.

Acest sistem cere o aparatură foarte simplă şi comodă de manipulat.

Cît priveşte amestecul de solvenţi, în urma încercării mai multor sisteme, m-am fixat la amestecul metanol-apă-acid acetic.

Proporţiile de solvent folosite în amestec au o mare importanţă, valorile Rf variind în funcţie de raportul metanol-apă şi de cantitatea de acid acetic.

În tabelul I, sînt redate valorile Rf ale rutozidului, quercitrozidului şi quercetolului, în funcţie de proporţiile solvenţilor.

În urma cercetării unei serii de cromatograme am găsit că cel mai avantajos amestec de metanol-apă-acid acetic este în proporţiile de 4 : 6 : 0,25 (amestecul nr. 4).

Tabelul 1

Nr.	Metanol-apă-acid acetic	Rutozid	Quercitrozid	Quercetol
1	10 – 4,28 – 0,715	0,80	0,87	0,60
2	10 – 4,28 – 0,357	0,87	0,83	0,59
3	10 – 10 – 0,50	0,78	0,78	0,40
4	10 – 15 – 0,625	0,70	0,67	0,27
5	10 – 26,22 – 1,663	0,70	0,62	0,20
6	10 – 26,22 – 0,83	0,65	0,57	0,20

O cantitate mare de metanol sau acid acetic conduce la valori Rf prea ridicate pentru glicozide care sînt aglomerate în apropierea frontului de solvent. Cantități prea mari de apă nu separă agliconii care rămîn pe punctul de start. Se pot alege, totuși, raporturile între solvenți, cele mai convenabile, după cum se urmărește separarea flavonozidelor sau flavonelor.

Hîrtia utilizată contribuie și ea la buna separare a spoturilor.

Astfel pentru separarea glicozidelor s-a dovedit mai bună hîrtia Whattman nr. 1, iar pentru separarea agliconilor hîrtia Whattman nr. 2 sau Schleicher-Schüll 2 043 b.

Timpul de cromatografiere este cuprins, în general, între 20 și 30 de minute.

Folosind această metodă, pentru identificarea flavonozidelor sau flavonelor în drogurile vegetale, se ajunge la rezultate foarte concludente, dacă se lucrează paralel cu substanțe etalon.

Metoda de lucru

Se taie bucăți de hîrtie de filtru pătrate, de dimensiuni 13 x 13 cm. Se trag cele două diagonale și la 1 cm de centru se însemnă, pe diagonale, patru puncte ce se numerotează de la 1—4.

În aceste puncte (de start) se adaugă, cu o micropipetă, cantități de 0,002—0,005 ml dintr-un extract 5% ,în alcool de 70°, din produsul de analizat.

După uscare se practică în centrul hîrtiei un orificiu de 1—2 mm lărgime în care se introduce un fitil de vată de 1—2 cm lungime (grosimea fitilului influențează viteza de migrare a solventului pe hîrtie, acesta fiind cu atît mai mare cu cît fitilul este mai gros).

Pe fundul unei cutii Petri se așază o sticlă de ceas în care se toarnă solventul, se aduce deasupra cutiei hîrtie de filtru, astfel ca filtrul să ajungă în sticla de ceas și se acoperă cu capacul. Cînd solventul a umectat hîrtia pînă la marginile capacului, se ridică capacul, se îndepărtează fitilul și se usucă hîrtia.

După uscare se supune la vapori de amoniac și se examinează în lumină U.V., sau se stropește cromatograma cu o soluție 0,50% de Echtechwarz K și apoi cu o soluție 20% de carbonat de sodiu (2) sau, în sfîrșit se poate folosi ca reactiv benzidina dublu diazotată (3).

După ce spoturile au fost puse în evidență se însemnează cu creionul frontul de solvent și conturul spoturilor și se calculează Rf.

BIBLIOGRAFIE

1. VENNER H. — *Naturwissenschaften,* 1955, vol. 42, nr. 7, p. 179.
2. NEU R. — *Z. Anal. Chem.,* 1956, vol. 151, p. 321.
3. HAIS I. M., MACEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Editura tehnică, București, 1960, p. 324.

Indicele de clasificare : 615—014.3 : 547.814.5

FARMACIA
vol. X, nr. 6, anul 1962

Contribuţii la analiza preparatelor farmaceutice magistrale

NOTA I. DOZAREA FOSFATULUI DE CODEINĂ ŞI A DIONINEI ÎN AMESTECURI

Farm. dr. **D. Monciu**, farm. **T. Uricaru**, farm. **I. Andrei**

Lucrare efectuată la Laboratorul pentru controlul medicamentului al oficiului farmaceutic al Capitalei

Autorii citaţi folosesc în analiza amestecurilor medicamentoase, metoda extracţiilor succesive, cu diferiţi solvenţi, ca : alcool, cloroform, eter etc., la pH diferit, folosind evaporarea solventului respectiv şi cîntărirea reziduului după uscare.

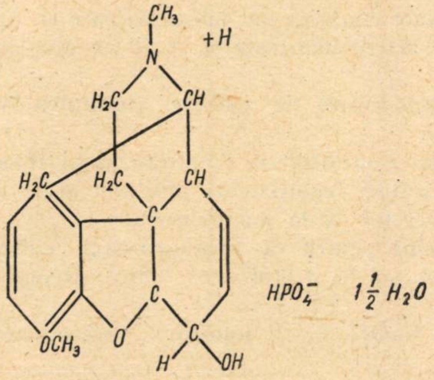
În nota de faţă se expune o metodă volumetrică pentru dozarea fosfatului de codeină şi a dioninei în amestecuri.

În literatura de specialitate cercetată, nu sînt menţionate metode pentru determinarea cantitativă a ingredientelor din aceste amestecuri, deşi ele sînt foarte des prescrise în practica farmaceutică.

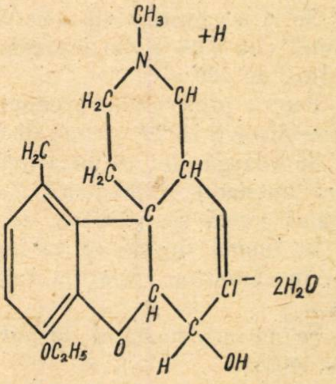
Principiul metodei

Metoda se bazează pe dozarea iniţială a acidităţii totale a celor două ingrediente cu o soluţie titrată de NaOH, folosind fenolftaleina ca indicator. Dozarea argentometrică prin metoda Volhard a ionului Cl^- care se află în dionină se face utilizînd ca indicator alaunul feric amoniacal. Din diferenţă se obţine aciditatea fosfatului prezent în fosfatul de codeină.

Pentru a împiedica precipitarea fosfatului cu azotat de argint, se adaugă acid azotic.



Codeină fosforică
gr. mol. 424,38



Dionină hidroclorică
gr. mol. 385,88

Reactivi necesari :
— Soluție NaOH 0,1 N.
— Soluție AgNO 0,1 N.
— Soluție NH_4SCN 0,1 N.
— Soluție alcoolică de fenolftaleină 1 % (indicator).
— Soluție de alaun feric amoniacal (indicator).
— Acid azotic 25 %.
— Alcool etilic neutralizat la fenolftaleină.
— Cloroform.

Cercetările noastre au fost făcute pe amestecuri medicamentoase preparate de noi, cu o compoziție exact determinată.

Substanțele folosite au fost, în prealabil, controlate analitic și găsite corespunzătoare condițiilor fizico-chimice cerute de F.R.VII.

Modul de lucru

Pentru experimentările noastre am folosit următoarele formule :

1. Rp. *Codeinum phosphoricum*
Dioninum
Aqua destillata

Proporțiile luate în lucru sînt specificate în tabelul I.

2. Rp. *Codeinum phosphoricum*
Dioninum
Saccharum lactis

Proporțiile luate în lucru sînt specificate în tabelul II.

3. Rp. *Codeinum phosphoricum*
Dioninum
Terpinum hydratum

Proporțiile luate în lucru sînt specificate în tabelul III.

Se ia o cantitate din amestec, exact cîntărită sau măsurată care să cuprindă cel puțin cîte 0,05 g din ingredientele active interesate și se aduce într-un balon de titrare de 200 ml.

Pentru prescripțiile prezentate sub formă de pulbere, cantitatea luată în lucru se dizolvă în 20 ml apă distilată.

Se adaugă cîte 10 ml alcool etilic neutralizat la fenolftaleină și 10 ml cloroform amestecat în prealabil, 2—3 picături fenolftaleină indicator și se titrează aciditatea totală cu o soluție de NaOH 0,1 N la microbiuretă.

În timpul titrării se va agita bine pentru ca alcaloizii-bază eliberați să treacă în cloroform. Apariția colorației roz în stratul apos indică sfîrșitul determinării.

Se notează numărul de mililitri NaOH 0,1 N folosiți la determinarea acidității totale.

În continuare, se adaugă 5 ml HNO_3 25%, cînd soluția se decolorează, și un exces de $AgNo_3$ 0,1 N (5—10 ml) exact măsurați la microbiuretă.

Tabelul 1

Dozarea fosfatului de codeină şi a dioninei din formula 1

Amestecul	Formula 1	Determinare	Cantitatea din amestec luată în lucru	*Codeinum phosphoricum*		*Dioninum*	
				Cantitatea găsită în 100 g amestec	Eroare %	Cantitatea găsită în 100 g amestec	Eroare %
1	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,50 g *Dioninum* 0,50 g *Aqua destillata* ad 100 g	a	20 g	0,5170	+0,0170	0,4920	−0,0080
		b	20 g	0,5200	+0,0200	0,4840	−0,0160
2	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,80 g *Dioninum* 0,10 g *Aqua destillata* ad 100 g	a	20 g	0,8450	+0,0450	0,0946	−0,0054
		b	20 g	0,8200	+0,0200	0,0945	−0,0055
3	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,65 g *Dioninum* 0,35 g *Aqua destillata* ad 100 g	a	20 g	0,6800	+0,0300	0,3357	−0,0143
		b	20 g	0,6730	+0,0270	0,3340	−0,0160
4	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,30 g *Dioninum* 0,70 g *Aqua destillata* ad 100 g	a	20 g	0,3120	+0,0120	0,6870	−0,0130
		b	20 g	0,3100	+0,0100	0,7140	+0,0140
5	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,35 g *Dioninum* 0,60 g *Aqua destillata* ad 100 g	a	20 g	0,3660	+0,0160	0,6160	+0,0160
		b	20 g	0,3620	+0,0120	0,5980	−0,0200

Tabelul II

Dozarea codeinei fosforice şi a dioninei din formula 2

Amestecul	Formula 2	Amestec % teoretic	Determinare	Cantitatea din amestec luată în lucru	*Codeinum phosphoricum*		*Dioninum*	
					Cantitatea găsită în 100 g amestec	Eroare %	Cantitatea găsită în 100 g amestec	Eroare %
1	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,05 g *Dioninum* 0,05 g *Saccharum lactis* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	16,6667 16,6667 66,6666	a	0,2997	17,0640	+0,3973	17,1250	+0,4583
			b	0,3356	17,2100	+0,5433	16,4430	−0,2237
2	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,06 g *Dioninum* 0,03 g *Saccharum lactis* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	20,6896 10,3448 68,9656	a	0,2509	20,9900	+0,3004	10,7660	+0,4212
			b	0,3002	21,3490	+0,6594	10,1340	−0,2108
3	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,09 g *Dioninum* 0,01 g *Saccharum lactis* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	30,0000 3,3334 66,6666	a	0,5550	30,5890	+0,5890	3,1289	−0,2045
			b	0,3253	30,7900	+0,7900	3,3212	−0,0122
4	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,02 g *Dioninum* 0,02 g *Saccharum lactis* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	8,3333 8,3333 83,3334	a	0,4158	8,3691	+0,0358	8,1670	−0,1663
			b	0,4103	8,3270	−0,0063	8,3700	+0,0367
5	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,03 g *Dioninum* 0,04 g *Saccharum lactis* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	11,1112 14,8148 74,0740	a	0,4588	11,5630	+0,4518	14,2910	−0,5238
			b	0,3964	11,6170	+0,5058	14,3110	−0,5038

Tabelul III

Dozarea codeinei fosforice și a dioninei din formula 3

Amestecul	Formula 3	Amestec % teoretic	Determinare	Cantitatea din amestec luată în lucru	*Codeinum phosphoricum*		*Dioninum*	
					Cantitatea găsită în 100 g amestec	Eroare %	Cantitatea găsită în 100 g amestec	Eroare %
1	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,08 g *Dioninum* 0,01 g *Terpinum hydratum* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	27,5862 3,4482 68,9656	a	0,2905	27,4623	−0,0839	3,3207	−0,1275
			b	0,2908	27,5862	+0,1308	3,5763	+0,1281
2	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,06 g *Dioninum* 0,02 g *Terpinum hydratum* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	21,4285 7,1428 71,4287	a	0,2801	21,4920	+ 0,0635	7,2830	+0,1402
			b	0,2808	21,0820	−0,3465	7,0157	−0,1271
3	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,04 g *Dioninum* 0,03 g *Terpinum hydratum* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	14,8148 11,1111 74,0741	a	0,2702	14,8040	−0,0108	10,6960	−0,4151
			b	0,2707	14,9240	+0,1092	11,1190	+0,0079
4	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,02 g *Dioninum* 0,04 g *Terpinum hydratum* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	7,6923 15,3846 76,9231	a	0,2603	8,2520	+0,5597	15,2970	−0,1176
			b	0,2608	8,1556	+0,4633	15,9770	+0,5924
5	*Rp. Codeinum phosphoricum* 0,03 g *Dioninum* 0,03 g *Terpinum hydratum* 0,20 g pentru 1 p. Ass. Nr. XX	11,5384 11,5384 76,9232	a	0,2603	11,6060	+0,0676	11,8600	+0,3216
			b	0,2606	11,7540	+0,2156	11,8460	+0,3076

Excesul de $AgNO_3$ 0,1 N rămas de la precipitarea ionului Cl^- se titrează cu o soluție de NH_4SCN 0,1 N, în prezența alaunului feric amoniacal ca indicator (2—3 ml) pînă la apariția colorației roz-roșiatică.

1 ml $AgNO_3$ 0,1 N corespunde la 0,038 59 g $C_{19}H_{23}O_3$ N.HCl.$2H_2O$ (dionină)

Diferența dintre numărul de mililitri NaOH 0,1 N folosiți inițial la determinarea acidității totale și numărul de ml $AgNO_3$ 0,1 N folosiți la titrarea ionului C^- corespunde la cantitatea de NaOH 0,1 N consumată pentru neutralizarea acidității fosfatului (codeină).

1 ml NaOH 0,1 N corespunde la 0,021 22 g de $C_{18}H_{21}O_3N.H_3PO_4$, $1^1/_2$ H_2O (fosfat de codeină).

Rezultatele obținute la dozarea amestecurilor efectuate de noi pentru fosfatul de codeină și dionină sînt redate în tabelul I, II și III, unde cantitățile de fosfat de codeină și dionină au fost luate în diferite proporții.

Concluzii

1. Am pus la punct o metodă volumetrică, simplă și expeditivă, pentru dozarea fosfatului de codeină și a dioninei în amestecuri.
2. Metoda este rapidă, comodă, suficient de exactă și folosește reactivi ușor accesibili oricărui laborator.
3. Din determinările executate se constată că erorile sînt foarte mici și sînt cuprinse între $\pm$ 0,8%.
4. Metoda prezintă avantaje față de alte metode citate de literatură pentru amestecuri asemănătoare, prin simplitate, rapiditate și precizie.

Articol intrat în redacție 12.III.962

Indicele de clasificare: 615.783.14 : 543

FARMACIA
vol. X, nr. 6, anul 1962

Metode de rezolvare a unor prescripţii magistrale

Farm. K. Coloman
Lucrare efectuată în Farmacia 209, Arad

În practica farmaceutică se întîlnesc deseori, prescripţii magistrale, a căror preparare produce o serie de dificultăţi tehnice, ca urmare a reacţiilor care pot avea loc, din asocierea mai multor substanţe medicamentoase.

Reacţiile care au loc între componentele asociate în receptă pot fi de ordin fizic sau chimic. Aceste reacţii produc, uneori, modificări care pot influenţa acţiunea farmacodinamică, precum şi aspectul preparatului.

Farmacistul practician are datoria să găsească metodele cele mai corespunzătoare pentru prevenirea şi remedierea acestor fenomene, pentru a asigura acţiunea dorită a preparatului.

Secţia de farmacie a Filialei Societăţii ştiinţelor medicale Arad a iniţiat încă din anul 1960 un ciclu de referate privind discutarea rezolvării unor prescripţii magistrale cu dificultăţi tehnice la preparare, mai frecvent întîlnită în practica farmaciilor publice şi spitaliceşti din oraş.

Prin această acţiune am urmărit să obţinem :

— uniformizarea metodelor de lucru ;

— în urma discuţiilor conduse pe marginea referatelor, metoda de preparare a medicamentului a devenit cea mai justă ;

— evitarea neîncrederii bolnavului care ar rezulta din aspectele diferite ale aceluiaşi preparat.

Pentru a avea o certitudine şi mai mare asupra metodelor de rezolvare, în unele cazuri ne-am adresat Facultăţilor de farmacie, Catedra de farmacie galenică şi tehnică farmaceutică din Bucureşti şi Cluj, înlăturînd astfel unele divergenţe de concepţii care ar fi dezorientat pe farmaciştii practicieni.

În cele ce urmează prezint cîteva dintre aceste prescripţii, rezolvate de colectivele farmaciilor şi discutate în şedinţele Secţiei de farmacie a Societăţii ştiinţelor medicale, Filiala Arad. Exemplele de mai jos sînt formule frecvent întîlnite şi în alte regiuni din ţară şi pot servi drept ghid farmaciştilor la receptură.

Rp.	Tonic CIF	150 g
	Cofeină şi benzoat de sodiu	1,50 g
	Bromură de calciu	10,00 g
	Luminal	0,40 g
	Codeină fosforică	0,20 g
	Sirop simplu	50,00 g
	Apă distilată	la 300,00 g

Se amestecă.
D. S. : 3 ori pe zi o linguriţă.

Pentru această prescripție magistrală au fost propuse mai multe tehnici de preparare, astfel :

1. Colectivul unei farmacii din Arad propune expedierea rețetei în două flacoane separate, pentru următoarele motive :

a) o incompatibilitate fiziologică între luminal și stricnină sulfurică din tonicul CIF, fiind uneori substanțe cu acțiune antagonistă ;

b) incompatibilități chimice, datorite proceselor chimice de neutralizare și de dublu schimb care au loc între componente și anume :

— ionul Ca^{++} din bromura de calciu formează cu codeina fosforică fosfat de calciu precipitat alb. Se propune înlocuirea codeinei fosforice cu codeina clorhidrică ;

— ionul Ca^{++} formează cu benzoatul de sodiu din cofeină și benzoat de sodiu, benzoat de calciu ; se propune înlocuirea cu cofeină pură 0,75 g, adică jumătatea cantității de cofeină și benzoat de sodiu prescrisă în formulă ;

— se propune înlocuirea luminalului acid cu luminal sodic 0,44 g (cu 10% mai mult decît luminalul acid) pentru solubilizarea lui în apă ;

— ionul Br^- din bromura de calciu este incompatibil cu sulfatul de stricnină din tonicul CIF. Fiind într-o concentrație mai mare de 3%, concentrație care conform datelor din literatură precipită stricnina-bază prin fenomenul salefierii.

Ca tehnică de preparare se propune : dizolvarea substanțelor în cantitatea de apă distilată prescrisă peste care se adaugă siropul simplu, 50 g și se completează la 300 g cu apă distilată.

Într-o altă sticlă peste tonicul CIF 150 g, se adaugă apă distilată pînă la 300 g. La modul de administrare se va indica : de 3 ori pe zi cîte o linguriță din fiecare flacon.

2. O altă metodă de preparare propusă este : rezolvarea rețetei într-un singur flacon ținînd cont de :

a) reacțiile de dublu schimb între bromura de calciu, pe de o parte, și codeina fosforică, benzoatul de sodiu și luminal, pe de altă parte ;

b) reacțiile de salefiere între bromura de calciu și stricnina sulfurică din tonicul CIF ;

c) reacțiile de pH al mediului, necesar pentru a evita precipitarea alcaloizilor din soluție, stricnina și codeina-bază.

De reacția mediului s-a ținut cont, știut fiind că sărurile alcaloizilor hidrolizează acid în mediu apos, ca toate sărurile care rezultă din combinarea unui acid puternic cu o bază slabă. Prin alcalinizarea mediului cu substanțe care hidrolizează alcalin se pune în libertate alcaloidul care precipită din soluție. În cazul de față substanțele care hidrolizează alcalin sînt benzoatul de sodiu din cofeină și benzoatul de sodiu și luminalul sodic din rezolvarea anterioară. De altfel, datorită mediului acid creat de tonicul CIF nu este indicată întrebuințarea de substanțe care hidrolizează alcalin ; atît luminalul, cît și acidul benzoic din sărurile lor sodice ar recristaliza parțial din soluție, datorită solubilității lor reduse în apă.

— Ca rezolvare prin această metodă se propune : înlocuirea codeinei fosforice cu codeina hidroclorică, cofeina și benzoatul de sodiu cu cofeina citrică și întrebuințarea de luminal acid. Pentru solubilizarea luminalului acesta se dizolvă la cald în 100 g apă distilată (este solubil 1 : 45), soluția obținută se aduce peste soluția de bromură de calciu dizolvată în 50 g apă distilată. Luminalul calcic rezultat este solubil, circa 0,40 g la sută. După calculul stoichiometric luminalul calcic rezultă în cantitate aproximativ egală cu aceea a luminalului sodic ; pentru un g luminal sodic corespund 0,98 g luminal calcic. Restul substanțelor se dizolvă

în 50 g apă distilată. Soluţiile se amestecă cu tonicul CIF şi siropul simplu din formulă. Se va evita amestecarea soluţiilor încă calde cu tonicul CIF pentru a evita descompunerea hipofosfiţilor din compoziţia tonicului CIF. S-au obţinut 400 g de soluţie în loc de 300 g prescrise. Se modifică modul de administrare de la 3 ori pe zi o linguriţă la 4 ori pe zi o linguriţă.

3. Cerînd părerea Catedrei de farmacie galenică a Facultăţii de farmacie din Bucureşti, aceasta indică rezolvarea într-un singur flacon. Drept tehnică de preparare se indică înlocuirea codeinei fosforice cu cantitatea corespunzătoare de codeină clorhidrică şi aducerea luminalului acid în suspensie cu mucilagiu de tragacantă — 5 g mucilagiu pentru 100 g soluţie. Nu se recomandă înlocuirea cofeinei şi benzoatului de sodiu cu cofeină citrică care formează cu bromura de calciu citrat de calciu insolubil. Nu se recomandă nici dizolvarea luminalului la cald chiar mărindu-se cantitatea de vehicul, acesta precipitînd după răcire, fiind scos din soluţie de sărurile solubile.

Analizînd aceste 3 metode de rezolvare, propun următoarea metodă de preparare : atragem atenţia medicului asupra incompatibilităţii fiziologice între stricnină şi luminal ; dacă medicul nu are nimic împotriva preparării receptei într-un singur flacon, aplicăm următoarea tehnică : dizolvăm substanţele în apă distilată, înlocuind codeina fosforică cu codeina hidroclorică (la 1 gram codeină fosforică : 0,88 g codeină hidroclorică), precum şi cofeina şi benzoatul de sodiu cu cofeină pură 0,75 g, pentru a evita alcalinizarea soluţiei, precipitarea stricninei-bază. Codeina-bază din codeina hidroclorică nu precipită, rămîne în soluţie, fiind solubilă : 1 : 120 în apă şi se face o suspensie de luminal cu mucilagiu de tragacantă 2% ; în soluţie adăugăm siropul simplu şi tonicul CIF. Modul de administrare rămîne neschimbat, cu adaosul „a se agita înaintate de întrebuinţare". Modificările aduse se notează pe receptă.

Rp. Tinctură de beladonă	*aa*	15,00 g
Apă de migdale amare		
Codeină clorhidrică		0,20 g
Papaverină clorhidrică		0,80 g
Dionină		0,40 g
Luminal sodic		0,60 g
D.S. : intern, seara 20—30 de picături.		

La prepararea acestei prescripţii rezultă un precipitat alb, aderent de pereţii sticlei, constituit din luminal şi papaverină insolubile în apă.

Precipitarea lor se datoreşte pH nefavorabil, creat prin amestecarea soluţiei de luminal sodic cu soluţia celorlalte ingrediente. Codeina şi dionina nu precipită, rămîn în soluţie, datorită coeficientului lor de solubilitate. Discutînd această incompatibilitate, rezolvarea ar fi aceea a înlocuirii luminalului sodic cu luminal în suspensie. Întrucît însă preparatul se administrează în picături, nu putem recurge la această metodă.

Drept rezolvare se recomandă prepararea în două flacoane separate. Luminalul sodic se dizolvă în tinctura de beladonă într-un flacon, iar restul substanţelor se dizolvă în apa de migdale amare. Se modifică modul de administrare folosind 10—15 picături seara din fiecare flacon. Modificările aduse se notează pe prescripţie.

Rp. Biiodură de mercur		0,30 g
Acid salicilic	*aa*	3,00 g
Rezorcină		
Ulei de ricină picături III		
Spirt diluat 70°		la 300,00 g
D.S. : Extern.		

La executarea acestei formule dificultatea este că biiodura de mercur este greu solubilă în alcool diluat de 70°, precum şi faptul că la adăugarea uleiului de ricină soluţia se tulbură după agitare.

Se propune următoarea tehnică de preparare: dizolvarea biiodurei de mercur în alcool 90°, prin uşoară încălzire pe baie de apă (biiodura de mercur este solubilă 1 : 40 în alcool de 90° la fierbere şi 1 : 250 la rece). În soluţia obţinută de culoare roz-roşiatică se dizolvă acidul salicilic, rezorcina şi uleiul de ricină. Prin această metodă de preparare soluţia rămîne clară.

Nu se recomandă dizolvarea biiodurii de mercur prin intermediul unei ioduri alcaline pentru a nu influenţa acţiunea medicamentului. În complexul tetraiodomercuriat alcalin ionul mercuric nu este liber.

Rp.	Largactil Fenergan	*aa*	0,05 g
	Acetat de amoniu Benzoat de sodiu	*aa*	1,00 g
	Sirop simplu		20,00 g
	Apă distilată	la	100,00 g

Se amestecă.

D.S.: Intern, după aviz, o linguriţă.

La această prescripţie se observă după un timp de la preparare depunerea unui precipitat.

O tehnică de preparare ar fi următoarea: pulberea obţinută prin triturarea drajeurilor de largactil şi fenergan; se face, la rece, o suspensie cu ajutorul gumei arabice pulbere 0,20—0,40 g. Apoi în soluţia de benzoat de sodiu şi de acetat de amoniu, se adaugă siropul prescris.

Pentru a lămuri natura precipitatului şi pentru a verifica tehnica de preparare ne-am adresat Catedrei de farmacie galenică din Bucureşti. Conform indicaţiilor primite precipitatul s-ar datori excipientului din drajeurile pulverizate de fenergan şi largactil. Substanţele active, fără excipient, sînt solubile în apă. Soluţia lor apoasă are un pH între 4 şi 4,5. Totodată se precizează că soluţia de acetat de amoniu prin slaba ei alcalinitate schimbă pH soluţiei şi poate pune în libertate baza care precipită.

Pentru a obţine o suspensie mai bună se indică folosirea în loc de guma arabică pulbere, a mucilagului de guma arabică, proaspăt făcut, 5 g pentru 100 g vehicul. Metoda se specifică pe prescripţie. Se eliberează cu eticheta „a se agita înainte de administrare".

La varianta acestei recepte:

Rp.	Largactil Fenergan	*aa*	0,10 g
	Acetat de amoniu Benzoat de sodiu Sirop de codeină	*aa*	1,00 g
	Sirop de portocale Sirop de altea	*aa*	20,00 g
	Apă distilată	la	100,00 g

Se amestecă.

D.S.: intern, după aviz, o linguriţă

Dozele de largactil şi fenergan întrec dozele maxime pentru 24 de ore, întrucît cumulează efectul terapeutic (doza terapeutică zilnică maximă este de 150 ml,

adică 6 tablete a 0,025 g) ; recepta magistrală nu se mai poate efectua sub forma de mai sus — în suspensie. În acest caz se propune eliberarea receptei în două flacoane separate.

Flaconul I

Rp. Largactil	} *aa*		0,10 g
Fenergan			
Sirop de codeină			
Sirop de portocale	} *aa*		10,00 g
Sirop de altea			
Apă distilată	la		100,00 g

Se amestecă.

D.S. : intern, după aviz, o linguriță din flaconul I și II.

Flaconul II

Rp. Acetat de amoniu	} *aa*		1,00 g
Benzoat de sodiu			
Sirop de codeină			
Sirop de portocale	} *aa*		10,00 g
Sirop de altea			
Apă distilată	la		100,00 g

Se amestecă.

D.S. : intern, după aviz, o linguriță din flaconul I și II.

În concluzie, deseori, în practica farmaceutică, se întîlnesc prescripții magistrale care comportă mai multe feluri de rezolvări.

Indicele de clasificare : 615—012 : 615.14

R E F E R A T E

DETERMINAREA BISMUTULUI ȘI ZINCULUI ÎN SUPOZITOARE PRIN METODA DE TITRARE COMPLEXOMETRICĂ, **B. B. Belikov, M. S. Șraiber, S. M. Bolotnikov,** Aptecinoe Delo, 1962, nr. 1, p. 50

În institutul chimico-farmaceutic din Harkov s-a elaborat o metodă pentru determinarea bismutului și zincului în supozitoarele „Neo-anusol" și „Anuzol" care mai conțin și substanțe organice, ca : extract de beladonă și albastru de metilen, cît și o bază grasă.

Autorii au aplicat următoarea metodă de dozare : la cantitatea corespunzătoare unui supozitor se adaugă 10 ml acid azotic (greutatea specifică 1, 2), 2 ml soluție 30% peroxid de hidrogen. În amestec se introduc 2—3 capilare și prin încălzire moderată se fierbe timp de 5 minute, apoi se adaugă 10 ml apă, și se fierbe cu precauțiune încă 5 minute. Se lasă 5 minute în repaus și se răcește. Se filtrează cantitativ într-un balon cotat de 100 ml (soluția A).

Determinarea bismutului. La 50 ml soluție A se adaugă 10 ml soluție hidroxid de sodiu 10%, 10 picături soluție 0,1% Xilen oranj și se titrează cu soluția 0,025 M. de trilon B pînă la viraj de la roșu la galben.

Determinarea zincului. Peste 10 ml soluție A se adaugă 100 ml apă, 0,1 g acid tartric, se neutralizează cu hidroxid de sodiu 40% (hîrtia congorot cufundată în această soluție virează de la albastru la roșu). Se adaugă 5 ml soluție-tampon

de amoniac. (pH 10,0), 10 picături soluție de cromogen negru ET-OO și se titrează cu soluție 0,025 M de trilon B.

Metoda este rapidă, fiind recomandată pentru dozarea bismutului și zincului în supozitoare.

M. Dobrovici

METHOPYRAPON (UN NOU ADRENOSTATIC), **R. Schröder-Göttingen,** Dsch. med. Wschr., 1962, nr. 5, p. 237

Methopyrapon (metopiron) blochează în mod selectiv 11-β-hidroxilarea steroizilor în cortexul suprarenal, împiedicînd în acest mod producerea de 11-hidroxicorticosteroizi (aldosteron și cortizon). Scăderea concentrației cortizonului în plasmă excită secreția hipofizară de ACTH care stimulează, la rîndul lui, funcția CSR. Împiedicarea 11-β-oxidării duce la creșterea secreției de 11-dezoxiderivați, în primul rînd de „compound S" și de cortexon, creștere ce depinde de intensitatea stimulării secreției de ACTH. Cînd CSR este intactă se poate aprecia foarte bine rezerva de ACTH a hipofizei anterioare după o perfuzie cu 1 000 mg ditartrat de methopyrapon și dozarea la fiecare 2 ore a 17,21-dihidroxi-20-cetosteroizilor plasmatici.

Pentru reușita unui tratament al edemelor cu methopyrapon este nevoie, în general, să se blocheze mai întîi posibilitatea creșterii secreției de ACTH în urma scăderii concentrației plasmatice a cortizonului, în caz contrar creșterea natriurezei prin oprirea producerii de aldosteron fiind compensată de creșterea producerii de 11-dezoxi-derivați care rețin și ei natriul. Se poate obține astfel o acțiune diuretică cu ajutorul a 1 500 mg methopyranon și a 20 mg cortizon. În cazurile mai grele nu se poate evita administrarea concomitentă de saluretice, recomandabilă de fapt la toate cazurile, deoarece mărește efectul diuretic și scurtează durata tratamentului.

Ca și în cazul spirolactonelor (aldacton), a căror acțiune este comparabilă și în ce privește intensitatea ei cu a methopyraponului, există în linii mari două domenii mai importante de indicații : cînd salureticele sînt ineficace și cînd există tendința la hipokaliemie. Combinația de methopyrapon cu aldacton și saluretice a mai permis creșteri ale natriurezei și evacuări ale edemelor la unele cazuri refractare față de alte tratamente. Datele autorului au fost obținute de la 17 bolnavi cu edeme cardiace hepatice și nefrotice.

M. Rădulescu

FARMACIA
vol. X, nr. 6, anul 1962

Despre formule magistrale întîlnite în farmacie

Farm. A. Nan, Farmacia nr. 3 Ploeşti *

Pentru prepararea medicamentelor lichide în a căror compoziţie intră şi sulfamidele, se întrebuinţează, în majoritatea cazurilor, sărurile solubile.

Aceasta în cazurile cînd nu se întîmplă reacţii de precipitare a compuşilor din soluţie.

În cazul cînd se ivesc incompatibilităţi între sulfamide şi celelalte componente care duc la modificări, atît din punct de vedere chimic, cît şi terapeutic, trebuie aplicate operaţii de rezolvare care să nu schimbe caracterele şi proprietăţile compusului.

La formula :
Sulfatiazol 20 % 5 ml
Soluţie albastru de metil % 5 g
D.S. : extern

Din amestecul celor două lichide, rezultă un precipitat violet care trece în cenuşiu închis, precipitat ce este solubil în acidul clorhidric, diluat.

Din lămuririle medicului am desprins scopul urmărit în tratamentul gîtului.

Acţiunea antiseptică a albastrului de metil a căutat să fie întărită cu sulfatiazol, pentru ca rezultatul să fie mai rapid şi mai eficace în tratamentul afecţiunilor amigdaliene.

Pentru rezolvare am studiat toate caracterele şi proprietăţile acestor componente, solubilitatea în diferiţi solvenţi, pH. şi eventualele incompatibilităţi ce prezintă în asocierea lor cu alte substanţe.

Concomitent cu aceasta am studiat şi alte sulfamide ce le aveam. Astfel am studiat :

Sulfatiazol, marfanil şi sulfamidă sub formă de pulbere. Pentru rezolvare trebuia o sulfamidă care să se dizolve în apă sau alt solvent apropiat. Toate aceste sulfamide în stare de pulbere sînt practic insolubile în apă, solubile în alcali sau acizi. Au o reacţie slab acidă, cu excepţia sulfanilamidei care este neutră. Solubilitatea lor în alcool şi glicerină este mică şi într-o proporţie care nu permite a se avea concentraţia cerută.

Albastrul de metil este solubil în 30 de părţi apă şi în 160 de părţi alcool. Are reacţie neutră şi este incompatibil cu : acizii, cu alcalii, cu substanţele oxidante şi reductoare.

În cazul de faţă albastrul de metil precipită cu sulfamidele şi cu toate sărurile lor solubile în apă, sărurile avînd şi un pH alcalin. Dau un precipitat vio-

* Lucrare prezentată la Simpozionul de la Sinaia, 17—18.VI. 1961.

let în cazul sulfatiazolului sodic sau schimbă culoarea în violet, apoi opalescent, în cazul marfanilului şi sulfanilamidei.

Mediul acid, rezultat din dizolvarea unei sulfamide în acid clorhidric diluat, duce la descompunerea albastrului de metilen ce se manifestă printr-o schimbare a culorii într-o fentă mai deschisă.

Bazat pe faptul că în 1947 King Gibsen şi Hanson asociau în tratamentul bucal sulfamidele cu acid ascorbic, am încercat solubilizarea lor în acid ascorbic sau citric, ceea ce nu a dus la un rezultat nesatisfăcător.

Dizolvarea sulfamidelor în alcool, alcool şi glicerină a dus tot la rezultat negativ.

Cum rezolvarea formulei trebuie dată, am încercat, în ultimă analiză, aducerea sulfamidei pulbere în suspensie cu ajutorul unui excipient, ca : glicerina, amestecul de tragacantă, tinctura de gipsofila, glicerină şi apă, sau acelaşi amestec fără tragacantă.

Rezultatul în cazul de faţă este bun, suspensia se menţine cîteva ore de la preparare. Formulele întrebuinţate sînt următoarele :

a)	Sulfamidă pulbere	1 g
	Excipient cu tragacanta	1 g
	Apă distilată	8 g
	Albastru de metil	0,05 g
b)	Sulfamidă	1 g
	Glicerină	4 g
	Tinctura Gipsofila	1 g
	Apă distilată	4 g
	Albastru de metil	0,05 g
c)	Sulfamidă	1 g
	Glicerină	4 g
	Apă distilată	5 g
	Albastru de metil	0,05 g

Suspensia cea mai bună a fost cu : sulfamidă 1 g, glicerină 4 g, tinctura Gipsofila 1 g, apă distilată 4 g şi albastru de metil 0,05 g.

După cum ştim sulfamidele au o acţiune bacteriostatică, acţiune ce constă în inhibarea anumitor reacţii indispensabile vieţii bacteriilor, ceea ce are ca rezultat oprirea înmulţirii acestora.

Marfanilul s-a dovedit mult mai activ, utilizat cu mai bune rezultate în tratamentul extern al plăgilor infectate cu bacterii patogene anaerobe.

Bazat pe aceste constatări am înlocuit în formula de la început soluţia de sulfatiazol din fiole cu marfanil-pulbere (se înlocuieşte cu 1 g marfanil). Am obţinut în felul acesta o suspensie perfectă şi cu efectul terapeutic căutat.

Suspensia cu ajutorul tincturii Gipsofila şi glicerinei este perfectă, efectul terapeutic fiind atins.

O altă formulă este :

Novocaină	1 g
Stovaină	0,50 g
Apă de mentă	50 g
Apă de melissă	30 g
Sirop de eter	30 g
Luminal na.	1 g
Apă distilată	100 g

D. S. : 1—2 linguri pe zi.

Din amestecul acestor componente, rezultă un produs opalescent provenit din cauza reacției ce are loc între stovaină și luminal sodic.

Analizînd proprietățile componentelor din formula de mai sus, vedem că : stovaina are reacție acidă, este incompatibilă în cazul de față cu alcalii și cu sărurile ce disociază alcalin.

Luminalul sodic are reacție alcalină și este incompatibil cu sărurile de amoniu, cu acizii și sărurile ce disociază acid.

Novocaina, are reacție neutră, alcalinitatea mare însă și îndelungată favorizează oxidarea sau precipitarea ei.

Celelalte componente nu prezintă nici un impediment în asocierea lor. Eliminarea opalescenței, în care se găsește o parte din luminalul acid insolubil, se poate remedia în felul următor : soluția se face în 2 flacoane separate ; în primul se pune novocaina, stovaina și celelalte componente, iar în al doilea flacon luminalul sodic în aceeași cantitate de lichid.

Eliberarea luminalului se face separat ca pulbere divizată în cașete.

Nu se poate executa luminalul acid sub formă de suspensie, doza maximă, pentru 24 de ore, fiind depășită.

Pentru soluționare într-un singur flacon am aplicat o altă metodă.

Prin calcul stoechiometric, 0,50 stovaină deplasează din soluție 0,46 luminal sodic sau 0,42 luminal acid. Solubilitatea lui după cum știm este de aproximativ 1 : 1 100 g apă, deci jumătate din luminalul depus este deja dizolvat în lichidul existent.

Mărind cantitatea de lichid la dublu, deci 420 g, precipitarea nu mai are loc. Soluția este clară și se păstrează timp îndelungat fără nici un inconvenient.

Din punct de vedere tehnic această soluționare nu prezintă nici o dificultate în executarea ei.

Rezolvarea făcută în unitatea noastră din componentele prescrise, ținîndu-se cont numai de proprietățile și caracterele substanțelor, fără a adăuga în plus alte substanțe, am eliminat inconvenientele produse din punct de vedere chimic.

În concluzie, pentru soluționarea formulei de mai sus, considerăm rezolvarea bună prin dublarea cantității de lichid.

Efectul terapeutic rămîne același cu observația că se schimbă posologia ; se ia 1—2 ori pe zi cîte 2 linguri.

Indicele de clasificare : 615—012 : 615.14

RECENZIE

FARMATEVTICEN SPRAVOCINIC (Îndreptar farmaceutic)

Meditina i fizcultura, 1961, Sofia, ediția I

Lucrarea este întocmită de un colectiv de autori format din : B. Abramova, H. Ahtadjiev, A. Boicinov, M. Boiadjieva, D. Dalev, D. Jeleazkov, L. Iliev, I. Isaev, M. Milev, B. Slovkov, M. Stoianov, T. Trandafilov și K. Hristov, sub redacția lui A. Boeva, L. Dreanovska-Noninska și H. Ghelinov.

În introducerea autorilor se arată că datorită dezvoltării farmaciei în statul socialist, precum și creșterii numărului de medicamente și forme farmaceutice, s-a simțit nevoia elaborării unui îndreptar de orientare și de informare a farmaciștilor din rețea, ceea ce s-a realizat prin prezenta lucrare.

În afară de medicamente și forme farmaceutice, s-au mai inclus capitolele cu ape minerale bulgărești, prim-ajutor premedical și noțiuni de bază asupra farmacologiei.

Lucrarea descrie un mare număr de medicamente, precum și monografii generale, cu privire la diferite forme farmaceutice.

Monografiile de medicamente chimice descriu denumirea în limba latină, în limba bulgară, sinonime latine, sinonime bulgare și diverse, formula, greutatea moleculară, principii de preparare, proprietăți fizico-chimice, identificare, impurități, dozare, activitate farmacologica, mod de întrebuințare, forme de administrare, doze uzuale și maxime, conservare.

Monografiile de produse vegetale prevăd descrierea plantei, răspîndirea geografică, descrierea părții de plantă folosită, conținutul în principii active, dozarea, activitatea farmacologică, întrebuințarea, forme de administrare, doze.

Nu toate monografiile tratează punctele arătate, unele sînt mai sumare, tratînd foarte pe scurt unul sau două aspecte, altele sînt mai largi cu amănunte de preparare, identificare, dozare, explicate cu reacții chimice și comentarii.

Monografiile generale de forme farmaceutice descriu, în general, caracterele formei respective și dau exemple de medicamente curente magistrale și oficinale.

Sînt tratate :

— Soluțiile care cuprind numeroase formule magistrale și oficinale, ca : soluția Botkin, soluția Lugol pentru uz intern, soluția colargol cu adrenalină și apă boricată, soluția de novocaină, alcool și glicerină, mentol, gomenol, adrenalină 1‰ și ulei de parafină etc.

Se dau indicații generale pentru prepararea diferitelor medicamente sub formă de soluții și soluții injectabile, cu respectarea regulilor de tehnică farmaceutică. Sînt date tabele cuprinzînd numărul picăturilor pe un gram și tabele cuprinzînd prepararea soluțiilor izotonice.

— Tablete : se descriu caracterele și modul de preparare, condițiile care trebuie să le îndeplinească excipienții folosiți, fără să se dea exemple de comprimate, acestea fiind trecute la substanțele respective.

— Pulberi : se descriu caracterele, modul de preparare, condițiile ce trebuie să le îndeplinească pulberile, se vorbește despre site, despre divizarea pulberilor, despre pulberi compuse și precauții de luat la prepararea lor, pulberi sterile, variații în greutate a pulberilor divizate admise în legislația bulgară, pulberi diferite cu extracte, antibiotice, pulberi titrate etc. Urmează apoi un mare număr de formule magistrale de pulberi cu indi-

carea modului de preparare, sistematizate pe specific de substanțe și precauții care trebuie luate pentru a evita unele incompatibilități.

Mai sînt descrise mixturi, unguente, supozitoare, extracte, tincturi, emulsii, ape etc.

În afară de monografiile generale pentru forme farmaceutice, mai există și diferite monografii generale cu privire la grupe de medicamente, ca : alcaloizi, antibiotice, droguri vegetale și animale, cortices, flores, fructus, folia etc. și un capitol de incompatibilități, urmat de un tabel de substanțe care reacționează între ele și fenomenul fizicochimic ce se produce.

După descrierea monografiilor se tratează într-un capitol apele minerale din Bulgaria, arătînd poziția geografică a regiunii respective, clasificarea apelor după temperatură și conținut, mecanismul de acțiune, indicații terapeutice și modul de administrare, contraindicații, după care urmează un paragraf despre stațiunile balneare din Bulgaria cu caracteristicele respective.

Un alt capitol este prim-ajutorul premedical, care tratează cîteva generalități cu privire la necesitatea prim-ajutorului dînd indicații la primul ajutor în caz de rănire, arsuri, hemoragii, mușcături de șarpe, insolații, degerături, fracturi, luxații și entorse etc.

Ultimul capitol tratează despre noțiuni elementare de farmacologie. În acest capitol sînt date doze și clasificarea dozelor (doze terapeutice, maxime, letale, minime, optime, curative, infantile etc.). Se tratează despre acțiune, forme de acțiune și mecanismul de acțiune al medicamentelor, acțiunea locală și de resorbție, acțiunea de stimulare și inhibare, acțiunea principală, complementară și secundară, acțiunea reversibilă și ireversibilă, acțiunea directă și indirectă, acțiunea selectivă și generală, acțiunea reflactoare și nemijlocită. Se descriu apoi diferite fenomene care pot apărea în tratamentul medical, ca : obișnuința (mitridatism), euforia, sensibilizarea, cumularea, acțiunea reflexelor condiționate asupra efectelor medicamentelor, sinergismul, potențarea, aditismul (însumarea efectelor), antagonismul, incompatibilitățile farmacologice.

Lucrarea se încheie cu un index alfabetic în limba latină și în limba bulgară.

M. Jecu

CĂRŢI NOI INTRATE ÎN BIBLIOTECA CENTRULUI DE DOCUMENTARE MEDICALĂ

* * * Biological structure and function. Proceedings of the first IUB/IUBS International Symposium held in Stockholm, September, 12—17, 1960 (Structura şi funcţia biologică). Edited by T. W. Goodwin and O. Lindberg, vol. I. London—New York, Academic Press, 1961, vol. 1. XII + 363 p. cu ilustr.

577.1(063) — Cota 577.1 / B 53

EDSALL, JOHN, T. and WYMAN, JEFFRIES. Biophysical chemistry (Chimie biofizică). New York, Academic Press, 1958, vol. 1, XV + 699 p.

53 : 575
575 : 53 — Cota 53 / E 18

I° Simpozium Europeo di Enzimologia Medica (Lucrările primului simpozion european de enzimologie). Atti, Basel-New York, S. Karger, 1961, 575 p.

577.15(063) — Cota 577.15 / P 92

* CIOGOLEA GH., MORAIT GH. şi BALOESCU C., Analiza medicamentelor. Bazele teoretice şi practice. Bucureşti, Editura Medicală, 1961, 663 p.

615—012 — Cota 615 / M 89
Cota CDM 13702

* * * Radioactivity for pharmaceutical and allied research laboratories (Radioactivitatea pentru laboratoarele farmaceutice şi de cercetări conexe). Edited by Abraham Edelmann. New York and London. Academic Press, 1960, XII + 171 p.

616—074/—078 : 539.16
539.16 : 616—074/—078
615 : 539.16 — Cota 616—074 / R 15

* * * Rukovodstvo po farmakologhii (Îndreptar de farmacologie). Tom 1,2. Leningrad, Medghiz, 1961, 2 vol. Vol. 1, 611, p., Vol. 2, 504 p.

615.1(014) — Cota 615.1 / R 91
Cota CDM 13716
C.41/62

* * * Toxicology. Mechanisms and Analytical Methods (Toxicologie. Mecanisme şi metode analitice). Edited by C.P. Stewart and Stolman, A. Vol. 1. 2 New York and London. Academic Press. 1960—1961. Vol. 1, 1960, XVII + 774 p. cu ilustr.; vol. 2, 1961, XVI + 921 p. cu ilustr.

615.9

Cota 615.9
T 79

TURKEVICI, N. M. Himiia novîh ghipotensivnîh sredstv (Chimia substanţelor hipotensive noi). Kiev, GMIUSSR, 1961, 207 p.

615.717 : 54

Cota 615.71
T 95
Cota CDM 13722

*) * * * Ucebnik organizaţii framaţevticeskovo dela (Manual de organizare farmaceutică). Moskva, Medghiz, 1961, 419 p. cu ilustr.

614.27

Cota 614.27
U 13

DESPRE PREPARAREA ŞI DOZAREA TABLETELOR DE VALIDOL, S. M. **Mahkamov,** Aptecinoe Delo, 1962, nr. 1, p. 57

Cercetările efectuate au confirmat că adăugarea excipienţilor de compoziţie, cu excepţia zaharului, nu este utilă. În urma acestor cercetări s-a propus următoarea compoziţie pentru tabletele de validol :

1 parte validol ;
20 de părţi zahăr pudră ;
1 parte apă.

Prin metoda aplicată pentru prepararea tabletelor şi folosind compoziţia indicată se obţin tablete uniforme care se dizolvă în apă în timp de 12—13 minute.

Determinarea cantitativă a validolului se face polarimetric astfel :

4—5 tablete de validol se triturează, în mojar, conţinutul se trece într-o eprubetă de centrifugă uscată şi se extrage de 4—5 ori cu cîte 2—3 ml eter.

Extractele eterice reunite se distilă.

Reziduul se dizolvă cu alcool de 90°, trecîndu-l cantitativ într-un balon cotat de 25 ml. Se citeşte la polarimetru în următoarele condiţii : temperatura de lucru 20°, lungimea tubului polarimetric 0,947 Ø. În aceste condiţii rotaţia specifică a validolului este de — 56°. Aplicînd formula de bază a polarimetriei se calculează concentraţia în validol.

M. Dobrovici

FOLOSIREA RADIAŢIILOR IONIZANTE LA STERILIZAREA PREPARATELOR MEDICAMENTOASE. Comunicarea I. **Z. V. Esmoleve, V. I. Pociapinski,** Mediţinskoie promîslenosti S. S. S. R., 1961, nr. 1

Problema folosirii radiaţiilor ionizante pentru sterilizarea preparatelor medicamentoase a atras atenţia cercetătorilor din diferite ţări şi, în anul 1960, s-a acumulat un material deosebit în acest domeniu.

În articolul de faţă sînt arătate datele diferiţilor autori, referitor la influenţa radiaţiilor asupra multor preparate medicamentoase, între care şi antibioticele. Problemele, referitoare la izvoarele de iradiere, apărarea de ele, mecanismul de acţiune bactericidă etc. sînt foarte bine redate în literatură (1—12).

Metoda de prelucrare a preparatelor medicamentoase cu radiaţii ionizante este cunoscută în literatură sub denumirea de metodă de sterilizare cu raze sau metoda rece, deoarece preparatele iradiate îşi ridică temperatura numai cu 4—5°.

Pentru sterilizarea preparatelor medicamentoase se folosesc radiaţii γ ale izotopilor radioactivi, mai ales Co^{66} şi Cs^{137}, precum şi electroni cu viteză mărită, cu putere de iradiere de la 2 la 6 mekawaţi (3,4). Radiaţiile acestor izvoare pătrund bine prin materialul ambalat, drept care permite să se sterilizeze preparatele medicamentoase în ambalajele lor.

Principiul efectului sterilizant ale acestor radiaţii se bazează pe capacitatea de a provoca în celulele vii, la anumite doze, modificări, care duc la nimicirea lor (4, 5, 8).

Literatura prevede multe date referitoare la sterilizarea preparatelor medicamentoase prin această metodă.

Multe probleme în legătură cu aceasta au fost dezbătute, astfel a fost determinată mărimea dozei sterilizante care, după datele unor autori, variază între 1,0 şi 2,5 miliamper.

Actualmente a fost studiată influenţa dozelor sterilizante de la diferite izvoare de iradiere asupra unui număr mare de remedii medicamentoase ca : antibiotice, vitamine, hormoni, fermenţi, vaccinuri etc.

Pe baza datelor obţinute putem conchide că antibioticele iradiate cu doză sterilizantă minimă nu-şi modifică activitatea specifică.

Toţi cercetătorii remarcă o unificare a preparatelor pulverulente uscate de streptomicină după iradiere. Unii autori explică acest fenomen prin prezenţa unor impurităţi în preparatele de streptomicină.

Se presupune că modificările de culoare ale substanțelor cristaline se datoresc unor transformări provocate de radiații în rețeaua cristalină.

Iradierea cu doze minime sterilizante a tuturor preparatelor de antibiotice, în afară de streptomicină, nu aduce nici un fel de modificări de culoare.

Prin această metodă poate fi sterilizată cu succes sarea de novocaină a penicilinei.

Influența sterilizării cu raze asupra activității specifice a vitaminelor, hormonilor și a unor alte preparate a fost descrisă de diferiți autori.

După datele acestor autori, vitaminele B_2, B_6, PP, acidul pantotenic, complexul de preparate vitaminate, testosteronul, prolactonul, pituitrina, tripsina și altele iradiate cu doze sterilizante minimale nu-și modifică activitatea specifică.

Mulți autori străini indică folosirea radiațiilor ionizante la sterilizarea P.A.S., barbituricelor, acetatului de cortizon, gluconatului de Ca, antitoxinelor difterice, vitaminelor A și D, pepsinei.

Prin această metodă pot fi sterilizate cu succes preparate ca progesteronul, novocaina, vaccinul antigripal și preparatul antipoliomielitic, vaccinul „Sole".

Rezultate mulțumitoare au fost obținute la sterilizarea plasmei (sînge de cîine).

V. L. Troițki, precum și unii autori străini consideră posibilă folosirea radiațiilor ionizante la obținerea preparatelor bactericide.

Unele preparate medicamentoase nu pot fi sterilizate cu radiații ionizante, deoarece își pierd parțial sau total activitatea lor specifică.

Soluțiile de tiamină, acid ascorbic, hialuronidază procaincinchin, insulină la iradiere cu doză sterilizantă maximală pierd de la 4 la 10% din activitatea inițială (15, 18, 30).

O pierdere mare a activității s-a observat la sterilizarea cu radiații a vaccinului antivariolic, sulfatiazol și unele preparate hormonale. Nu suportă această sterilizare soluția injectabilă de vitamină B_{12}, sulfatul de atropină, precum și heparină și progesteron.

Au fost observate unele modificări ale constantelor fizice, astfel preparatele uscate iradiate, după dizolvarea lor, scad puțin pH. O scădere mult mai mare a pH se observă la preparatele iradiate sub formă de soluție. Dar aceste modificări sînt în limite admise.

Dacă totuși în preparatele iradiate au loc unele modificări, așa cum indică unii autori, acestea nu le depășesc pe acelea care au loc la o sterilizare termică și au fost găsite metode de a le preîntîmpina. Una din aceste metode este scurtarea maximă a timpului de iradiere. În mod practic, aceasta se realizează folosind pentru sterilizare electroni cu o putere mărită.

La folosirea izotopilor radioactivi, care posedă o putere relativ mică, doza sterilizantă minimală poate fi comunicată preparatului în timp de 30 de minute pînă la cîteva ore. Electronii cu viteză mărită comunică preparatului doza sterilizantă în timpul unei fracțiuni de secundă.

O altă metodă de a preîntîmpina unele modificări chimice posibile în preparatele iradiate este congelarea lor înainte de iradiere, iradierea într-o atmosferă de gaz inert și adăugarea preparatelor iradiate de acceptori ai radicalilor liberi acid ascorbic și altele.

Studiul toxicității preparatelor medicamentoase iradiate a fost făcut de mulți cercetători.

Nu există nici o deosebire între preparatele iradiate și cele neiradiate.

— Preparatele iradiate ca preparate de vitamine, steroizi și hormoni au fost experimentate în clinică la bolnavi cu diferite boli. S-a obținut un efect terapeutic bun și nu au fost observate fenomene secundare.

Toate materialele de ambalat (sticlă, gumă, aluminiu, carton), după iradiere, nu suferă modificări. Numai sticla de flacoane sub influența iradierii își schimbă culoarea pînă la cafeniu, numai sticla în compoziția căreia intră cesiu în procesul de iradiere nu-și modifică culoarea.

Unele firme din Statele Unite comunică că au folosit această metodă de sterilizare, pentru sterilizarea vaccinului „Sole", pentru sterilizarea neomicinei cu cortizon și unguentului cu neomicină.

Această metodă nouă de sterilizare nu și-a găsit pînă acum o întrebuințare largă în străinătate, introducerea ei în producție necesitînd un capital mare.

N. Pîslărașu

CU PRIVIRE LA COMPLECȘII DONATORI-ACCEPTORI DE ELECTRONI ȘI DINTRE ANESTEZICELE LOCALE CU NEOMICINA. CONTRIBUȚIE LA PROBLEMA MECANISMULUI DE ACȚIUNE A ANESTEZICELOR LOCALE, **Th. Eckerl**, Arzn. Forsch., 1962, nr. 1, p. 8

Mecanismul de actiune al anestezicelor locale nu a fost clarificat pînă în prezent. Cercetările recente au arătat că aneurina și esterul său fosforic sînt substanțe active în procesul de excitație nervoasă. În intenția de a lămuri modul de

acţiune al anestezicelor locale asupra inhibării excitaţiei nervoase s-a urmărit acţiunea acestora în prezenţa aneurinei. S-a presupus că în condiţii fiziologice proprii organismului, anestezicele locale împiedică funcţiunea biochimică a aneurinei de excitare a nervilor şi prin aceasta se realizează blocarea transmiterii nervoase. S-a căutat să se stabilească de ce depinde această blocare. În acest scop s-a studiat *in vitro* spectrele de absorbţie în infraroşu şi ultraviolet ale unor soluţii de aneurină cu diferite anestezice locale. Pe această cale s-a stabilit că soluţiile cu aneurină şi anestezice locale nu sînt simple amestecuri, ci formează între ele complecşi de tip special. S-a constatat că aneurina formează complecşi de acest fel cu procaina, pantocaina, salicaina (hidroxipantocaina), nevesina, cocaina, stadocaina, hostacaina, percaina. Se cunoştea faptul că sarea clorhidrică a aneurinei are o bandă de absorbţie între 236 şi 237 mµ şi că anestezicele locale au de asemenea benzi de absorbţie carateristice. Pentru procaină spre exemplu, maximul de absorbţie este la 290 mµ. Soluţia de aneurină-procaină prezintă un maxim de absorbţie în plus la 340—341 mµ. Aceasta înseamnă că cei doi compuşi au format între ei o combinaţie. Această combinaţie are natura complecşilor donatori-acceptori. După teoria acestor complecşi, noua bandă de absorbţie a procain-aneurinei se datoreşte trecerii unui electron π de pe molecula de donator (procaina) pe molecula de acceptor (aneurina).

$$AD \longleftrightarrow A^{\ominus} - D^{\oplus}$$

Această nouă maximă de absorbţie se numeşte banda de transfer a sarcinii sau banda de transport a electronului. Prin formarea acestor complecşi donatori-acceptori (complecşi π electronici, care se leagă între ei prin electronii π) funcţia aneurinii — de excitare a sistemului nervos periferic — este blocată şi transmiterea excitaţiei nervoase nu se mai face.

C. Apreotesei

DATE ANALITICE ASUPRA ALCALOIZILOR DIN RAUWOLFIA, **M. Şahli**, Arzn. Forsch., 1962, nr. 1, p. 55

În ultimii ani *Rauwolfia* a devenit o drogă de mare însemnătate terapeutică. Pînă în prezent s-au separat, prin cele mai moderne metode, peste 40 de alcaloizi din diferite specii de *Rauwolfia*, Numai din rădăcina de *Rauwolfia serpentina* s-au izolat peste 20 de alcaloizi ce se găsesc în proporţii diferite.

Din punctul de vedere al acţiunii lor farmacologice, alcaloizii din *Rauwolfia* se pot împărţi în 4 grupe :

1. Alcaloizi cu acţiune predominant centrală : reserpina, rescinamina şi deserpina.
2. Alcaloizi cu acţiune predominant periferică adrenolitică : ajmalicina, yohimbina etc.
3. Alcaloizi cu acţiune vasodilatatoare şi spasmolitică : serpentina.
4. Alcaloizi cu acţiune nespecifică : ajmalina etc.

Alcaloizi din *Rauwolfia* aparţin, ca şi cei din secara cornută şi din curara, derivaţilor indolici.

Metodele moderne de studiu — printre care analiza spectrală în infraroşu şi ultraviolet precum şi roentgenograma pulberilor — au permis clasificarea acestor alcaloizi din punct de vedere chimic în 3 grupe mari şi anume : baze anhidronice cuaternare, baze indolice terţiare şi baze indolilice terţiare.

— *bazele anhidronice cuaternare* sînt compuşi de culoare galbenă, foarte alcalină, pH = 10,4,—11. Principalul alcaloid din această grupă este serpentina.

— *bazele indolice terţiare* sînt compuşi incolori, slab alcalini, pH = 6—7,5. Această grupă cuprinde 3 tipuri principale de alcaloizi cu reprezentanţii lor : ajmalicina, yohimbina şi reserpina.

— *bazele indolilice terţiare* sînt incolore, cu bazicitate slabă sau medie pH = 8,15—8,3. Această grupă cuprinde două tipuri de alcaloizi cu reprezentanţii lor principali : anhidroajmalina şi ajmalina.

Cercetările făcute asupra acestora au permis stabilirea structurii chimice a fiecărui alcaloid, proprietăţile fizico-chimice, metodele de analiză, acţiunea lor terapeutică, precum şi formele galenice de administrare.

C. Apreotesei

O METODĂ SPECTROFOTOMETRICĂ PENTRU DOZAREA AMIDEI ACIDULUI 2-ETIL-4-PIRIDINTIONIC ÎN MATERIALELE BIOLOGICE, **P. Kraus** şi **Z. Simanè**, Arzn. Forsch., 1962, nr. 1, p. 84.

Amida acidului 2-etil-4-piridintionic (THA, Trecator, Iridazin, Atina) a fost introdusă în terapeutică în anul 1938 ca antituberculostatic. Pînă acum nu se cunoştea o metodă de determinare a acesteia în mediile biologice. Date asupra concen-

trației acestui compus în sînge s-au obținut prin metoda microbiologică și cea polarografică.

Metoda spectrofotometrică aplicată la preparatele farmaceutice nu este proprie pentru determinări în mediile biologice. De aceea s-a studiat și elaborat o metodă chimică pentru determinarea acestui produs, care permite urmărirea lui și în produsele biologice.

Principiul metodei constă în reacția dintre THA și apa oxigenată, în mediu neutru sau acid, din care rezultă un compus colorat foarte intens în galben. Această culoare, a cărei intensitate scade repede, poate fi stabilizată prin adăugare de hidrochinonă cu rol de antioxidant. Colorația atinge maximul după 3 minute de la adăugarea apei oxigenate 30% și se poate citi fotometric în intervalul de la 3 la 20 de minute. Determinarea fotometrică se face la 400 mμ în cuvă de 1 cm, în raport cu o proba martor.

Prezența grupei NH_2. C = S este necesară acestei reacții. Culoarea nu este interferată de: izoniazid, streptomicină, PAS, cicloserină, viomicină, PAB, glucoză, vitamina C, nicotinamidă, izonicotinamidă.

Sensibilitatea maximă este la 400 mμ; la 420 mμ sensibilitatea scade cu 33%.

Tehnica metodei este următoarea: la 1 ml soluție de THA (1—100 mg) se adaugă 1 ml reactiv de dezalbuminare (cu bază de acid sulfosalicilic) și 1 ml perhidrol. Se determină culoarea între 3 și 20 de minute, pe extincții, la 400 mμ în cuvă de 1 cm.

C. Apreotesei

CERCETĂRI ASUPRA ACȚIUNII ANTIBACTERIENE A UNEI PULBERI PENTRU TRATAMENTUL LOCAL AL RĂNILOR, M. **Kienholz**, Arzn. Forsch., 1962, nr. 1, p. 62

Pentru tratamentul rănilor s-a experimentat o pulbere (pulbere pentru răni), cu acțiune antibacteriană. Pulberea studiată este formată dintr-o „pulbere de bază" și din substanțe antibacteriene active.

Pulberea de bază, a cărei compoziție autorul nu o menționează, a fost cercetată din punctul de vedere al acțiunii antibacteriene. În concentrația cercetată ea nu are proprietăți bacteriostatice.

Substanțele cu acțiune antibacteriană care au fost înglobate în pulberea inertă sînt: sulfatul de neomicină în proporție de 470 mg% și adantolul (clorhidrat de dimetilamino-izopropil-tiofenil-piridilamină) în proporție de 1%.

Atît sulfatul de neomicină, cît și adantolul sînt active din punct de vedere bacteriostatic.

Pulberea de bază, deși inertă, potențează activitatea adantolului și a neomicinei. Acțiunea simultană a acestor compuși din pulberea pentru răni este foarte puternică asupra streptococului hemolitic, stafilococului auriu, enterococului și b. proteus, b. coli și piocianic precum și asupra candidei albicans.

Prin presărarea unei răni relativ mici cu 0,1 g pulbere, deși se acoperă o suprafață relativ mică de rană, cantitatea de pulbere este suficientă pentru a realiza acțiunea bacteriostatică. În cazul cînd în rană se găsește un stafilococ auriu rezistent la neomicină, se mărește cantitatea de adantol.

Pulberea pentru răni a fost studiată din punctul de vedere al stabilității ei. Ținută timp de 9 luni la temperaturi cuprinse între 15 și 45° nu și-a pierdut acțiunea bacteriostatică.

C. Apreotesei

ACȚIUNEA SUBSTANȚELOR TENSIOACTIVE ASUPRA DEZAGREGĂRII COMPRIMATELOR, L. **Aradi**, Acta Pharm. Hung., 1961, vol. XXXI, nr. 6 p. 272—279

Un rol pozitiv în dezagregarea comprimatelor îl joacă substanțele tensioactive. Cei mai activi în această privință sînt compușii ionici, dar aplicarea lor perorală — conform datelor literaturii — încă nu este clarificată. Din aceste motive, întrebuințarea compușilor neionici pare cea mai utilă. Acțiunea acestora, cercetată pe trei feluri de granule, respectiv comprimate, avînd proprietăți fizico-chimice diferite, se prezintă în felul următor: adăugarea substanțelor tensioactive în proporție de 0,5—1% pare cea mai potrivită. În schimb, cantități mai mari influențează nefavorabil timpul de dezagregare. În funcție de proprietățile fizico-chimice ale granulelor sau comprimatelor, influența substanțelor tensioactive poate fi pozitivă sau negativă, dar aceasta este fără importanță. Singurul defect al substanțelor tensioactive, din punct de vedere tehnologic reprezintă faptul că ele reduc cîteodată rezistența mecanică a comprimatelor la o treime din valoarea inițială. Deși acest punct de vedere este important, totuși se poate rezolva pe scară industrială, prin aplicarea unor forțe mai mari la comprimare.

A. Schweiger

IZOLAREA UNEI SUBSTANȚE FOARTE ACTIVE ÎN TESTUL HAFFNER, DIN RIZOMUL ȘI RĂDĂCINILE DE VALERIANA INDIANĂ (VALERIANA WALICHII D.C.), **Otto Erich Schiltz** și **Klauss Eckstein**, Arzn. Forsch., 1962, nr. 1, p. 12

Deși efectul sedativ al preparatelor de valeriană este cunoscut de multă vreme (450 de ani) pînă nu demult nu erau cunoscute principiile active responsabile de această activitate. Recent, s-au izolat din valeriană, peste 60 de compuși chimici, însă nu s-a putut stabili care este compusul activ. De aceea s-a presupus că proprietățile sedative ale valerianei se datoresc unei acțiuni sinergice a compușilor ei.

Studiile făcute de autorii articolului pe preparate galenice din *Valeriana Walichii* D. C. au permis să se izoleze un principiu foarte activ, care în testul Haffner arată o sensibilitate de 40 000 BME (unități valeriană șoarece) și reprezintă aproape 60% din activitatea totală a extractelor de valeriană. Unitatea Haffner-valeriană-șoarece este acea parte dintr-un gram de substanță (drog, extract) necesară pentru a omorî 50% din șoareci.

Pentru separarea acestui principiu s-a folosit un extract obținut din rădăcinile de valeriana cu eter de petrol, care s-a supus separării în contracurent după Hielata, fată de benzol-metanol și apoi fața de heptan-metanol-apă, urmată de o separare cromatografică pe acetilceluloză. Compusul activ a fost denumit substanța F. Spectrul de absorbție și reacțiile specifice vor fi prezentate ulterior.

C. Apreotesei

CONTRIBUȚII LA CONTROLUL PURITĂȚII CLOROFORMULUI, **E. Schulek, L. Barcza,** Acta Pharm. Hung., 1962, vol. XXXII, nr. 1, p. 1—10

Se dau metode pentru controlul, respectiv determinarea produșilor de degradare ai cloroformului. Se pot determina toți compușii de degradare cu hidroxid de bariu sub un strat de pentan. Excesul se retitrează cu acid percloric în prezența de albastru de timol. Cantitatea acidului clorhidric liber se stabilește cu soluție cloroformică de amidopirină, în prezență de galben de dimetil, iar acidul clorhidric provenit din fosgen — în mod identic — după adăugare de 5% alcool etilic.

A. Schweiger

DETERMINAREA IODATOMETRICĂ A TIOCARBAMIDEI ȘI A SULFATIOCARBAMIDEI (SALVOSEPTIL, BADIONAL) PE LÎNGĂ ALTE SULFONAMIDE, Partea I, **Gh. Milch**, Acta Pharm. Hung., 1961, vol. XXXI, nr. 4, p. 184—153

Se titrează sulfatiocarbamida, respectiv tiocarbamida cu soluție de biiodat de potasiu 0,1 n în mediu de acid clorhidric, folosind amidon ca indicator. Echivalentul este egal cu greutatea moleculară. Metoda este adecvată pentru a determina cantitativ sulfatiocarbamida pe lîngă alte sulfonamide în preparate farmaceutice ; ca fiind exactă și simplă, se pretează la determinări în serii.

A. Schweiger

APLICAREA BROMCLORULUI ÎN CHIMIA ANALITICĂ. DETERMINAREA ACIDULUI FORMIC, **E. Schulek, C. Burger, F. Gaizer.** Acta Pharm. Hung., 1961, vol. XXXI, nr. 6, p. 241—246

Autorii au cercetat și au aplicat la determinări cantitative oxidarea acidului formic (ion formiat) cu un amestec de bromclor (bromat de potasiu, bromură de potasiu, acid clorhidric).

Din relația pH-reacție chimică s-a putut stabili că ionul formiat disociat reacționează cu amestecul brom-clor. În urma cercetărilor, reacția are loc în sensul ecuației chimice :

$$H-C\begin{matrix}\nearrow O^- \\ \searrow O\end{matrix} + BrCl + OH^- = H_2O + CO_2 + Br^- + Cl^-$$

Metoda este aplicabilă la determinarea impurităților eventuale de acid formic în acid acetic glacial.

A. Schweiger

DETERMINAREA HALOGENILOR ÎN COMPUȘI HALOGENAȚI DE AMONIU CUATERNAR, AVÎND ACȚIUNE BACTERICIDĂ, **C. Ömböly, E. Derzsi.** Acta Pharm. Hung., 1961, vol. XXXI, nr. 4, p. 154—157

S-a luat în cercetare determinarea mercurimetrică a clorhidratului de cetilpiridină, a bromhidratului de cetilpiridină și a bromhidratului de cetiltrimetilamoniu. S-a constatat că sesizarea punctului de echivalență se face mai precis în me-

diu alcoolic, decît într-unul apos. Sărurile cuaternare amintite formează cu sărurile bivalente de mercur precipitat alb, solubil în cloroform. Se poate evita opalescența albă ce s-ar forma în timpul titrării prin întrebuințarea drept solvent a unui amestec de alcool-cloroform 1 : 1. Solventul devine bifazic sub acțiunea soluției apoase de azotat mercuric. Se poate observa virajul indicatorului de difenilcarbazidă în faza cloroformică.

A. Schweiger

VARIAȚII ÎN ACTIVITATEA IZOLANIDULUI SUB ACȚIUNEA SUCULUI GASTRIC ȘI INTESTINAL, V. I. Crivțova, Toxicol. Farmacol., 1962, nr. 1, p. 67

Scopul lucrării a fost cercetarea acțiunii sucului gastric și intestinal asupra activității izolanidului (digilanid), preparat care se prescrie, atît intravenos, cît și *per os*. Secrețiile gastrice și intestinale folosite au fost extrase totdeauna în ziua experienței, de la același cîine, cu stomacul izolat după metoda Pavlov și cu intestinul subțire izolat după metoda Tiri-Vella.

Înainte de fiecare experiență, sucul gastric s-a titrat, determinîndu-se aciditatea totală care prezenta valori egale cu 0,44—0,46%. Cercetarea activității biologice a izolanidului s-a verificat pe 90 de broaște. Doza minimă de izolanid, care a provocat oprirea inimii în sistolă, la majoritatea broaștelor a fost 0,8 mg. Rezultatele experiențelor au stabilit că izolanidul în contact cu sucul gastric își pierde parțial activitatea sa. Sucul intestinal i-a scăzut activitatea într-o măsură mai mică.

Activitatea biologică a izolanidului a fost de asemenea cercetată și de pisici, după metoda indicată de Farmacopea Sovietică. Glicozidul în soluții de 1 : 50.000 și 1 : 25.000 a fost administrat animalelor intravenos cu o viteză de 1 ml/minut, pînă la oprirea inimii. Au fost efectuate următoarele serii de analize : cercetarea izolanidului, prelucrarea izolanidului cu sucul gastric la termostat, timp de 10,20 și 30 de minute, prelucrarea izolanidului la termostat cu suc gastric lipsit de fermenți (30 de minute), precum și prelucrarea izolanidului, timp de 30 de minute, la termostat, cu suc intestinal.

Datele obținute arată că sucul gastric scade considerabil activitatea izolanidului. Scăderea activității nu este legată de fermenți, ci de acidul clorhidric și probabil și de alte componente, care nu se degradează la inactivarea fermenților. La administrarea intravenoasă a izolanidului la pisici, prelucrat în prealabil cu suc gastric, acidul clorhidric conținut în sucul gastric, în diluția folosită de autor, nu a exercitat asupra inimii nici o acțiune nocivă. Sucul intestinal (porțiunea intestinului subțire) scade într-un grad mai mic activitatea izolanidului. Astfel, izolanidul, prelucrat cu suc gastric, timp de 30 minute, la 37°, își pierde activitatea biologică de 2,2 ori, în timp ce prelucrat cu suc intestinal, numai cu 0,27%. Este necesar de remarcat faptul că pierderea activității izolanidului în contact cu sucul gastric survine extrem de rapid. Astfel, izolanidul concentrat, în contact cu sucul gastric un singur minut își pierde activitatea de aproape două ori. Prelungirea termenului de contact la 10, 20 sau 30 de minute nu provoacă o scădere mai pronunțată a activității preparatului.

Sofia Apostolescu

TRATAMENTUL BOLNAVILOR DE BRUCELOZĂ CU TETRACICLINĂ ADMINISTRATĂ INTRAMUSCULAR, V. P. Sobolev, I. F. Scerbac, Antibiotiki, 1962, nr. 3 p. 79

În prezent, unul dintre factorii medicației complexe a bolnavilor de bruceloză este tratamentul cu antibiotice. O bogată experiență clinică pledează pentru eficacitatea antibioticelor în formele acute și subacute, în timp ce în formele cronice, mai larg și rațional se aplică un tratament cu antibiotice, asociate cu vaccinoterapie și preparate corticosteroide În cazul recidivelor de bruceloză se naște necesitatea aplicării unui tratament cu antibiotice timp mai îndelungat, fapt care poate duce la apariția de fenomene secundare. Cele mai eficace antibiotice pentru acest tratament sînt cele din seria tetraciclinelor.

Scopul lucrării a fost elaborarea unei scheme raționale pentru administrarea intramusculară a tetraciclinei în cazuri cronice de infecții cu bruceloză. Pe lîngă o apreciere clinică asupra efectului antibioticului s-a determinat și concentrația lui în serul sanguin al bolnavilor tratați la diferite intervale de timp după administrare. Pentru tratament s-a folosit tetraciclină clorhidrică, produsă de Fabrica de medicamente nr. 1 din Moscova. Sub observația autorilor au fost 25 de bolnavi de bruceloză cronică, bărbați și femei în vîrstă de 18—60 de ani. Tabloul clinic, la majoritatea bolnavilor, se caracteriza prin frisoane, ficat mărit și leziuni ale aparatului locomotor. Modificările tabloului sanguin se caracterizau prin predominanța leucopeniei cu limfo- și monocitoză re-

lativă. Tetraciclina a fost administrată în doze de 50 ml (50 000 u.) sau 100 mg (100 000 u) de 2 ori pe zi. Tratamentul s-a aplicat timp de 8—14 zile. Înainte de a fi administrată, tetraciclina a fost dizolvată în 2 ml soluție de novocaină 2% ; injecția se administra imediat după dizolvare. În timpul tratamentului cu tetraciclină, administrată intramuscular, nu s-au observat fenomene secundare. Pentru determinarea concentrației antibioticului în sînge s-a aplicat metoda difuziunii în agar. Determinarea s-a efectuat la 1, 3, 6, 12 și 24 de ore după administrarea preparatului. S-a constatat că în complexul general de măsuri care constituie tratamentul bolnavilor de bruceloză cronică, tetraciclina, administrată intramuscular, exercită un efect pozitiv și este tot atît de eficace ca și în cazul administrării *per os*, deși în cazul administrării antibioticului intramuscular se folosesc doze mult mai mici de preparat. Administrarea tetraciclinei intramuscular, în doze de 100—200 mg în 24 de ore, a fost bine tolerată de bolnavi și nu a provocat fenomene secundare.

O. Ştefănescu

TEHNICA DE PURIFICARE ŞI UNELE DIN PROPRIETĂŢILE ESTERAZEI PURIFICATE DIN FICAT, **S. A. Kibardin,** Biohimija, 1962, vol. 27, p. 101

Esteraza din ficat desface esterii monoalcoolilor și ai acizilor grași cu lanțul scurt. În lucrare, autorii au supus verificării o comunicare cu privire la obținerea esterazei sub formă cristalizată, din ficatul de cal. S-a constatat că preparatele cristalizate posedă o activitate esterazică neglijabilă, care la recristalizare dispare complect.

Un interes deosebit l-a prezentat obținerea și purificarea complectă a preparatului, precum și cercetarea enzimei purificate în ceea ce privește greutatea sa moleculară, cu atît mai mult, cu cît pînă în prezent lipsesc complet date în acest sens.

Materialul inițial folosit pentru obținerea enzimei a fost pulberea acetonică din ficatul de porc, obținută prin metoda obișnuită, însă fără a se folosi eterul pentru spălare, la ultima fază de obținere a pulberii.

Activitatea enzimatică s-a determinat colorimetric. Ca substrat s-a folosit benzoatul de fenil. Determinarea cantitativă a proteinelor s-a executat după metoda Lowry ; activitatea specifică a enzimei s-a exprimat în unități relative de activitate față de unitatea de proteină. În experiențele de determinare a activității, anterior, s-a determinat totdeauna existența dependenței directe între activitatea enzimei și concentrația proteinei enzimatice. Metoda de obținere a esterazei purificate comportă următoarele faze : extracția enzimei din pulbere, acidularea extractului, adăugarea $SO_4(NH_4)_2$ sicc., dializarea soluției enzimatice, trecerea soluției de esterază pe două coloane cromatografice, umplute cu hidroxil apatit, preparat după Tiselius.

Enzima purificată a fost cercetată electroforetic pe coloană de lichid, în aparatul Tiselius.

În literatură lipsesc date cu privire la punctul izoelectric al esterazei. În scopul determinării punctului ei izoelectric s-a folosit metoda electroforezei pe hîrtie, cu aplicarea corecției pentru electroosmoză. În felul acesta s-a obținut esteraza purificată din ficatul de porc, cu o activitate specifică de aproape 350 de ori mai mare decît activitatea materialului inițial (pulbere acetonică).

Aplicînd metoda electroforetică pe coloană de lichid și ultracentrifugarea s-a constatat că preparatul conține o singură componentă. Greutatea moleculară a esterazei din ficatul de porc, calculată pentru prima dată de autor, este 45 000. Punctul izoelectric corespunde pH, aproximativ 5,7.

Sofia Apostolescu

OLIVOMICINA, UN NOU ANTIBIOTIC PRODUS DE ACTINOMYCES OLIVORETICULI, **G. F. Gauze, R. S. Uholina, M. A. Sveșnicova,** Antibiotiki, 1962, nr. 3, p. 34

În anul 1958 s-a izolat cultura ciupercii radiate ștam nr. 16 749, din sol, care posedă o puternică acțiune inhibitoare asupra dezvoltării a diferite microorganisme pe medii de agar. S-a dovedit că această ciupercă este o varietate a speciei *Actinomyces olivoreticuli*. Cercetările ulterioare au demonstrat faptul că ștamul izolat de autori, în timpul dezvoltării lui pe medii de cultură, elimină în mediul de cultură înconjurător un antibiotic. Acest antibiotic posedă o acțiune inhibitoare selectivă asupra dezvoltării mutanților stafilococilor și a bacilului coli (cu defect de oxidare), precum și o acțiune inhibitoare asupra dezvoltării unei serii de tumori. Antibioticul cu acțiune tumorală a fost obținut sub formă cristalizată și denumit olivomicină, deoarece diferă de alte antibiotice ; miceliul producătorului ștam nr. 16 749 conține și un alt antibiotic din grupa polienilor

(pentaen), care nu are nimic comun cu olivomicina. Se face descrierea producătorului de olivomicină obţinut pe mediu mineral nr. 1, pe agar, pe agar cu glucoză şi asparagină, pe mediu organic nr. 2, pe agarul nutritiv Waxman, pe medii cu lapte, cu gelatină, pe agar cu amidon, pe medii cu cartofi, cu zaharoză etc. Se descrie formarea olivomicinei pe culturile producătorului. Pentru determinarea activităţii olivomicinei s-a folosit metoda de difuzare în agar. Dinamica acumulării olivomicinei s-a cercetat folosind diferite medii. Pe baza datelor obţinute cu privire la condiţiile optime, necesare formării olivomicinei pe culturi de producător, antibioticul a putut fi preparat în cantităţile necesare pentru cercetarea ei ulterioară. Pentru formarea olivomicinei, mediul nutritiv cel mai eficace s-a dovedit acela care conţine făină de soia şi glucoză.

O. Ştefănescu

DESPRE PROPRIETĂŢILE COLINERGICE ALE CLORTETRACICLINEI, **A. V. Loghinov, N. P. Miuller,** Antibiotiki, 1962, nr. 3, p. 83

După datele acumulate pînă în prezent, antibioticele, în afară de bază bacteriostatică, pot exercita şi o anumită influenţă asupra diferitelor organe şi sisteme ale microorganismelor. Există un vast material care demonstrează variaţia proceselor fiziologice şi biochimice provocate de antibiotice, administrate în doze terapeutice sau în doze apropiate de ele, fapt care dă naştere la fenomene secundare în terapia cu antibiotice. Antibioticele din grupa tetraciclinelor provoacă la unii bolnavi fenomene care, după caracterul lor, sînt asemănătoare cu fenomenele ce survin la excitarea sistemului nervos parasimpatic (colinergic). Autorii şi-au propus rezolvarea problemei în ceea ce priveşte acţiunea colinergică a antibioticelor din seria tetraciclinelor. În lucrare sînt prezentate date cu privire la cercetarea efectului clortetraciclinei asupra inimii izolate după metoda Schtraub de la broască, precum şi asupra muşchiului longitudinal al lipitoarei medicinale, folosite de autori ca test-obiecte obişnuite.

Sensibilitatea acestor organe s-a determinat cu ajutorul acetilcolinei. Soluţiile apoase de clortetraciclină s-au aplicat diluate cu soluţie Ringer. Astfel preparate, soluţiile au fost experimentate pe inima de broască, înainte şi după spălarea ei, timp de 5 minute cu atropină, precum şi pe muşchiul de lipitoare, înainte şi după acţiunea ezerinei asupra lui. Rezultatele obţinute arată că clortetraciclina, în concentraţii de 1.10^{-6}—1.10^{-3}, de regulă, exercită o acţiune negativă inotropă asupra inimii izolate de la broască ; în concentraţii de 1.10^{-3} provoacă contracţii la muşchiul de lipitoare. Aceste date pledează pentru faptul că clortetraciclina posedă proprietăţi colinergice, graţie cărora poate provoca excitarea sistemului nervos parasimpatic în calitate de colinomimetic.

O. Ştefănescu

REZULTATELE PRELIMINARE ALE CERCETĂRII CLINICE A ANTIBIOTICULUI OLIVOMICINA, **R. N. Kucicariov,** Antibiotiki, 1962, nr. 3, p. 67

Cecretarea noului antibiotic antitumoral a început încă din octombrie 1960, la Institutul de oncologie al U.R.S.S. În momentul de faţă s-a adaptat următoarea schemă de terapie : iniţial se administrează bolnavului 10 mg de antibiotic, iar a doua oară, 20 mg. Se repetă administrarea în doze maxime la fiecare 48 de ore. Durata tratamentului este de 30—40 de zile, în care interval de timp bolnavul primeşte 300—400 mg din antibiotic. Cercetările au fost conduse pe un lot de 27 de bolnavi, între 15 şi 65 de ani. Anterior, toţi bolnavii primiseră tratament chirurgical sau făcuseră roentgenterapie, dar fără nici un efect. La administrarea artibioticului nu s-a observat nici un efect toxic asupra ficatului, rinichilor sau a altor organe. Cercetarea clinică preliminară a constatat, în urma tratamentului cu olivomicină, o înbunătăţire obiectivă la un număr de 7 bolnavi suferind de : melanom (2), cancer ovarian (1), limfogranulomatoză (1), cancer pulmonar (2), metastaze ale seminomului plămînilor (1). La toţi aceşti bolnavi li s-a administrat un tratament cu olivomicină, combinat cu sarcolizină. La un număr de 9 bolnavi s-au înregistrat înbunătăţiri subiective. La un număr de 11 bolnavi, tratamentul nu a dat rezultate. Rezultatele obţinute pledează pentru necesitatea continuării cercetărilor clinice ale olivomicinei în diferite forme de blastoame şi în special în melanoame, cancer ovarian şi limfogranulomatoze.

O. Ştefănescu

E X T R A S

din „Recomandații pentru autori" (reguli internaționale stabilite prin Uniunea internațională a presei medicale)

1. *Manuscrisul trebuie să fie dactilografiat la aceeași mașină. Fiecare pagină trebuie să conțină același număr de rînduri de o lungime aproximativ egală. Paginile manuscrisului trebuie să fie de același format și dactilografiate pe o singură parte. Paginile vor fi numerotate. Paginile adăugate ulterior vor fi numerotate cu „bis", „ter", „quater"... sau A, B, C. Notițele și textele ce urmează să fie scrise cu caractere diferite trebuie să fie exact indicate. Titlurile sau subtitlurile de aceeași valoare urmează să fie semnalate în mod identic de-a lungul textului (subliniere simplă, dublă, punctată sau cu creionul colorat).*

2. *Pe fiecare text, autorul trebuie să indice : a) numele exact și pronumele în întregime, precum și adresa completă ; b) titlurile sale universitare sau din rețea ; c) institutul, centrul sau spitalul unde a fost realizată lucrarea.*

3. *Ortografia termenilor științifici și a numelor proprii trebuie să fie exactă și uniformă de-a lungul textului și să corespundă cu cea a schițelor sau hărților.*

Prescurtările internaționale cunoscute sînt singurele care pot fi întrebuințate ; în ceea ce privește prescurtările mai puțin cunoscute, semnificația lor urmează să fie semnalată între paranteze atunci cînd apar prima dată în text.

4. *Manuscrisul trebuie să fie considerat ca aprobat de către autor și ca definitiv înainte de a fi trimis la tipografie. O corectare pe manuscris nu costă nimic, o corectură pe text tipărit înseamnă pierdere de timp și de bani.*

5. *Referitor la bibliografie : a) fiecare autor citat în text trebuie să aibă rereferința sa la sfîrșitul articolului ; b) în cazul cînd a fost deja publicată o bibliografie completă asupra subiectului tratat, aceasta nu trebuie reprodusă, însă se va indica referința, limitîndu-se bibliografia la lucrările mai recente sau la autorii citați în articol.*

6. *Cu privire la ilustrații : a) se vor utiliza desenele simple conturate ori de cîte ori acest lucru este posibil ; clișeele simili costă de două ori mai scump decît gravurile simplu conturate ; b) se vor utiliza desene de o dimensiune potrivită, care să permită reducerea lor la o scară egală cu cea a ansamblului articolului ; c) se va căuta ca fotografiile să parvină în stare bună, presate între două cartoane, fără agrafe, ace sau inscripții aparente. Se vor însemna pe hîrtia calc anexată instrucțiunile, literele, cifrele, săgețile etc. ; d) numerotarea se va face în ordinea documentelor, aceleași numere fiind reportate în text ; e) este de dorit ca tabelele să fie numerotate în cifre romane, iar schemele, graficele și alte ilustrații în cifre arabe, ambele serii de numerotare fiind independente una de cealaltă.*

Se va dactilografia pe o foaie separată textul legendelor tuturor figurilor. Titlurile tabelelor trebuie să figureze deasupra tabelelor înseși.

1. *Articolele vor fi trimise în dublu exemplar, din care unul va fi în mod obligatoriu originalul, și vor fi scrise cu noua ortografie a R.P.R. Nu se admit articolele scrise pe foiță sau avînd ștersături sau modificări în text. Articolele se primesc la adresa : Societatea științelor medicale, str. Progresului, nr. 8, raionul 16 Februarie, București.*

2. *Se vor menționa filiala, secția și data comunicării. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorului (la sfîrșit scrisă citeț) și adresa lui exactă, pentru a se putea trimite eventualele observații, precum și retribuția corespunzătoare.*

3. *Articolele nu vor depăși :*

a) *3 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;*

b) *5 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnică și inovații ;*

c) *6 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență ;*

d) *8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;*

e) *14 pagini dactilografiate pentru referate generale ;*

f) *4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice.*

4. *Descrierea unei tehnici și în general părțile care nu sînt esențiale pentru argumentarea lucrării vor fi însemnate pe marginea stîngă cu o linie verticală și cu mențiunea „literă mică".*

5. *Microfotografiile și desenele după microscop vor trebui să fie însoțite de indicația măririi (se va arăta care desene, grafice, schițe etc. pot fi micșorate). În cuprinsul textului se va menționa precis locul unde trebuie introdus tabelul sau desenul.*

6. *Tot materialul grafic (fotografii, desene, schițe, diagrame) trebuie să fie cît mai redus, limitîndu-se la strictul necesar. Fotografiile vor fi de contrast, desenele precis executate, iar schițele și diagramele făcute în tuș. Nu se primesc schițe sau desene colorate. Pe spatele desenului sau fotografiei se scriu : titlul articolului, numele autorului, numărul de ordine, precum și mențiunea „sus" și „jos".*

7. *Materialul grafic și borderoul se pun într-un plic pe care se notează titlul articolului și numele autorului și se anexează la manuscris. Figurile fără legendă sau fără indicații în text nu vor fi publicate.*

8. *Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat care să nu depășească 10 rînduri dactilografiate ; nu se vor publica rezumate mai mari. Aceste rezumate urmează să fie traduse în limbile : rusă, franceză, engleză și germană.*

9. *Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.*

10. *Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorului.*

11. *Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptare sau neacceptare, ori eventual despre necesitatea modificărilor lui.*

EDITURA MEDICALĂ
str. Aristide Briand nr. 7
București

SOCIETATEA ȘTIINȚELOR MEDICALE
str. Progresului, nr. 8
raionul „16 Februarie"

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR 1883

Întreprinderea Poligrafică nr. 2, str. Brezoianu nr. 23—25, București — c. 2090

TABLE OF CONTENTS

pag.

GENERAL REPORTS

C. Apreotesei, M. Teodosiu — Some uses of paper electrophoresis in drug control . . . 321

ORIGINAL PROPERS, EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

G. Ciogolea, G. Morait, Nguyen-Hun-Bey — Complexonometric determination of alkaline hypophosphites 331

TEHNIQUE AND RATIONALIZATION OF WORK

P. Ionescu Stoian, E. Savopol — Pharmaceutical suspensions 335

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu — Contributions to the study of oxymethylanthraquinone determinations in extractum frangulae fluidum et spisum and „Vegelax" . . 341

I. Popa, G. Borş, L. Armăşescu, T. Stan, N. Ioanid — Colorimetric determination of nitrites and nitrates in compounds 347

E. Grigorescu — Fast method for determining flavones in vegetal products . . . 353

D. Monciu, T. Uricaru, I. Andrei — Contributions to the analysis of magistral pharmaceutical preparations. Note I. Determination of codein and dionin phosphates in compounds . 355

K. Coloman — Methods of solving certain magistral prescriptions 361

A. Nan — On the magistral formulas encountered in pharmacy 367

BOOK REVIEWS

REPORTS

INHALTSANGABE

Seite.

ALLGEMEINREFERATE

C. Apreotesei, M. Teodosiu — Einige Anwendungsmöglichkeiten der Papierelektrophorese bei der Arzneimittelprüfung 321

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Nguyen-Hun-Bey — Komplexonometrische Bestimmung der alkalischen Hypophosphite . . . . : 331

TECHNIK UND ARBEITSRATIONALISIERUNG

P. Ionescu Stoian, E. Savopol — Pharmazeutische Aufschwemmungen 335

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu — Zur mengenmässigen Bestimmung von Oxymethylanthrachinon in den Präparaten: Extr. frangulae fluidum et spisum und „Vegelax". . . . 341

I. Popa, Gh. Borş, L. Armăşescu, T. Stan, N. Ioanid — Kolorimetrische Bestimmung von Nitriten und Nitraten in einem Gemisch 347

E. Grigorescu — Schnellverfahren zur Bestimmung der Flavone in pflanzlichen Erzeugnssen. . 353

D. Monciu, T. Uric u, I. Andrei — Zur Analyse der pharmazeutischen Magistralpräparate. I. Mittlg. Mengenmäs ge Bestimmung von Codeinum phosphor. und Dionin in Gemischen. . . 355

K. Coloman — erfahren zur Herstellung gewisser Magistralverschreibungen . . 361

A. Nan — die in der Apotheke vorkommenden Magistralformeln. 367

BUCHBESPRECHUNGEN

REFERATE

FARMACIA Nr. 6/1962

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag

Colonel farm. C. **Apreotesei, farm. M. Teodosiu** — Cîteva aplicaţii ale electroforezei pe hîrtie în controlul medicamentelor 321

LUCRĂRI ORIGINALE, CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. **Gh. Ciogolea,** farm. **Gh. Morait,** farm. **Nguyen-Hun-Bây** — Dozarea complexonometrică a hipofosfiţilor alcalini 331

TEHNICĂ ŞI RAŢIONALIZARE A MUNCII

Prof. **P. Ionescu Stoian,** farm. **E. Savopol** — Suspensii farmaceutice . . . 335
Farm. **Elena Tarpo,** farm. **Marcela Gheorghiu** — Contribuţii la studiul dozării oximetilantrachinonelor din produsele : **Extractum frangulae fluidum et spissum si Vegelax** 341
Farm. dr. **I. Popa,** dr. **Gh. Borş,** farm. **L. Armăşescu,** farm. **T. Stan** şi prof. **N. Ioanid** — Dozarea colorimetrică a azotiţilor şi azotaţilor în amestec 347
Farm. **E.Grigorescu** — Metoda rapidă de identificare a flavonelor în produse vegetale 353
Farm. dr. **D. Monciu,** farm. **T. Uricaru,** farm. **I. Andrei** — Contribuţii la analiza preparatelor farmaceutice magistrale. Nota I. Dozarea fosfatului de codeină şi a dioninei în amestecuri 355
Farm. **K. Coloman** — Metode de rezolvare a unor prescripţii magistrale . . 361
Farm. **A. Nan** — Despre formule magistrale întîlnite în farmacie . . . 367

RECENZII

REFERATE

I. P. 2. c. 2090

Lei 6

R

E 2159

REFERAL

Farmacia

REVISTA A SOCIETĂȚII ȘTIINȚELOR MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : farm. dr. I. POPA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU,
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI :

Farm. col. C. APREOTESEI, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), fram. dr. E. CIONGA, farm. L. ENESCU (Iași), farm. EMILIA FĂINIȘ, farm. Z. FÎRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. N. IOANID, prof. P. IONESCU-STOIAN, farm. V. IONESCU, prof. L. MARTONFY (Tg. Mureș), prof. AL. MAVRODIN, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, conf. E. PUȘCARU, farm. T. STAN

7

iulie 1962

EDITURA MEDICALĂ

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стр.

В. Галя, Мария Ариешан — Предварительная оценка наибольших допускаемых концентраций инородных веществ и примесей в медикаментах . . . 385
А. Опари, Д. Мончу, Констанца Рэу, Мария-Жанна Апостол — О приготовлении и контроле ряда рецептов с амидазином 391
И. Попа, Анджела Войку — Комплексонометрическое определение диабетамида и цихлорала 399
О. Конц, Марчела Георгиу, А. Юрачек — Хроматографическое исследование миграции алкалоидов в видах *Aconitum callibotryon Rchb.*, *Aconitum romanicum Wol.* и *Aconitum tauricum Wulf.* 403

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА.

К. Попеску, К. Пысларашу, Надежда Пыслэрашу — Модель приспособления для определения прочности таблеток 409
Г. Дэияну, Ева Бэдух, Стела Ману, Джеорджета Фрэцилэ, Сара Фишер, М. Фаркаш — Приготовление новокаинового раствора для впрыскиваний, в аптеке больницы в г. Бая Маре 419
Ен. Иоакимеску, Р. Зитти, В. Ионеску — Об изучении контрольной методологии лечебных чаев 425

ФАРМАКОПЕЯ

В. Ариешан, Ф. Данчу, И. Кун, З. Кожокару, М. Питя — Соображения в связи с реакциями определения по **VII** изданию Румынской Фармакопеи . . . 429

НОВЫЕ РУМЫНСКИЕ МЕДИКАМЕНТЫ

Кофедол, синталгон 439

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPERIMENTALES

Page

V. Galea, Maria Arieşan — L'appréciation préliminaire des concentrations maxima admissibles de substances étrangères dans les aliments et d'impuretés dans les médicaments . . 385
A. Opari, D. Monciu, Constanţa Rău, Maria-Jeanne Apostol — Contributions à la préparation et au contrôle de certaines formes pharmaceutiques renfermant de l'amidazine . . 391
I. Popa, Angela Voicou — Le dosage complexonométrique de la diabètamide et du cicloral . 399
O. Contz, Marcela Gheorghiu, Al. Iuracec — L'étude chromatométrique de la migration des alcaloïdes des espèces Aconitum callibotryon Rchb., Aconitum romanicum Wolf et Aconitum tauricum Wulf 403

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

C. Popesco, C. Pîslăraşu, Nadeja Pîslăraşu — Modèle de dispositif pour la détermination de la résistance des tablettes 409
Gh. Dăianu, Eva Bzduch, Stella Manu, Georgeta Fraţilă, Sara Fischer, M. Farcaş —La préparation de la solution injectable de novocaïne à la pharmacie de l'Hôpital de Baia Mare . 419
El. Ioachimesco, R. Zitti, V. Ionesco, — Contribution á l'étude de la méthodologie de contrôle des thés médicinaux 425

LA PHARMACOPEE

V. Arieşan, F. Danciu, I. Kun, Z. Cojocaru, M. Pitea — Observations et contributions au sujet des réactions d'identification de la Pharmacopée Roumaine VII 429

NOUVEAUX MEDICAMENTS ROUMAINS

Cofedol, Sintalgon 439

ANALYSES

REVUE

1883
KÖNYVTÁR-ORSZÁGOS

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ŞTIINŢELOR MEDICALE

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 7 IULIE 1962

Aprecierea preliminară a concentraţiilor maxime admisibile de substanţe străine din alimente şi impurităţi din medicamente

Prof. V. Galea, Maria Arieşan

Lucrare efectuată la Laboratorul de toxicologie I.M.F. Cluj

O problemă actuală de toxicologie, care se reflectă puternic în ramurile igienei şi ale farmaciei, este aceea a cantităţilor mici de substanţe străine din aer, apă şi alimente sau din medicamente. Acestea ar putea constitui un pericol în măsura în care produc efecte nocive pentru sănătatea publică. Aşa sînt aditivele alimentare din produsele alimentare prelucrate în industrie (conservanţi antioxidanţi, aromatizanţi, coloranţi etc.) sau antidăunători organofosforici, cloruraţi sau din alte serii de substanţe chimice, de asemenea şi impurităţile metalice şi organice din medicamente

Prevenirea îmbolnăvirilor datorite acestor substanţe străine constituie o preocupare a igieniştilor, la care toxicologia poate să aducă o contribuţie substanţială, prin stabilirea limitelor de concentraţii nevătămătoare.

În cele ce urmează vom căuta să prezentăm preocupările noastre cu privire la posibilitatea aplicării unor metode de apreciere a acestor limite.

Tabelul I

Cu DL_{50} (după Hodge şi Steaner)

Categoria de toxice	DL_{50} (or) şobolan	Substanţe
Extrem de toxice	sub 1 mg/kg	Alcaloizi
Foarte toxice	1—50	Organofosforici, organomercuriali ; DNOC, AS_2O_3
Moderat toxice	50—500	Metale grele, plumb, mangan, cupru, cobalt
Slab toxice	500—5 000	Nichel, fier, aditive, alimentare, coloranţi
Practic netoxice	5 000— 15 000	Arome alimentare, clorura de sodiu, acizi organici
Relativ fără nici un efect	peste 15 000	Substanţe alimentare fiziologice

Plecînd de la datele din tabelul I care caracterizează în mare categoriile de toxice după DL_{50} ne putem orienta asupra tipului de toxice mai periculoase sau mai puţin periculoase.

În general, aditivele alimentare *nu trebuie să facă parte din categoria substanțelor toxice*, iar concentrațiile lor în produse alimentare finite, deși este apreciabilă de ordinul centigramelor și decigramelor pe kg produs, nu trebuie să provoace intoxicații „la termen lung", în urma consumului zilnic de alimente (biscuiți, derivate de carne și lapte, băuturi, bomboane etc.). Spre deosebire de aditivele alimentare, *substanțele fitofarmaceutice, antidăunătorii* întrebuințați în agricultură la distrugerea insectelor, mucegaiurilor, rozătoarelor etc., *trebuie să fie substanțe din categoria celor foarte toxice*, cu eficiență mare de distrugere a dăunătorilor (organofosforici, organomercurici etc.). *Acestea contaminează* alimentele și pot duce la intoxicații cronice în urma consumului îndelungat al alimentelor respective.

Prin urmare, *criteriul fundamental*, atît pentru unele, cît și pentru celelalte este *netoxicitatea lor în condițiile întrebuințării în consumul public*: să nu producă după consumul îndelungat de alimente leziuni biochimice și morfologice în organism. De aici rezultă și necesitatea stabilirii unui *prag corespunzător de securitate*: o limită care să asigure *totala lipsă de toxicitate „la termen lung"*. Or, această limită este tocmai concentrația maximă tolerată de organism în alimentele din consumul public. Noțiunea aceasta își are valabilitatea ei și la caracterizarea purității aditivelor alimentare și în aceeași măsură pentru unele medicamente de larg consum, a căror impuritate de arsenic și metale grele, precum și de substanțe organice (amine aromatice, bifenil etc.), interesează îndeaproape calitatea medicamentelor.

Este evident, prin urmare, că această problemă trebuie să intre în preocuparea de căpetenie a toxicologilor, care între altele trebuie să contribuie și la elaborarea de metode, prin care să aprecieze concentrațiile maxime admisibile.

★

Deși în literatura de specialitate există un volum enorm de date asupra toxicității substanțelor străine din alimente (2), cercetările trebuie considerate încă în fază inițială, iar metodologia actuală experimentală pe animale este extrem de laborioasă. Față de numărul crescînd al substanțelor străine din alimente și al impurificărilor industriale pe parcursul procesului tehnologic al substanțelor, metoda experimentului cronic, singura valabilă în acest scop, nu ne poate furniza suficiente date, decît numai pentru un număr foarte restrîns de substanțe. De aceea se prezintă o foarte mare cerință pentru aplicarea unor metode de investigații mai rapide, care să ne poată orienta preliminar asupra riscului de intoxicație cronică.

Un criteriu științific corespunzător, care ar putea să fie luat în considerație în anumite cazuri, este „bilanțul" substanței respective. În cazul metalelor grele, acesta pare a fi satisfăcător, deși eliminarea lor din organism se face și prin căi care nu pot fi urmărite cu precizia cerută (păr, fanere, salivă etc.). Totuși, cînd bilanțul devine pozitiv, acesta marchează momentul cînd metalul se cumulează în organism și începe riscul de modificări biochimice și morfologice.

Mai dificile în această privință sînt substanțele organice, care se transformă în organism în produse uneori destul de greu de identificat și determinat, iar altele, deși se elimină din organism, produc efecte cumulative ireversibile (substanțele cancerigene). De aceea, în majoritatea cazurilor, bilanțul nu poate constitui un criteriu satisfăcător pentru aprecierea concentrațiilor maxime admisibile (determinate cu suficientă exactitate).

Din cauza greutăților întîmpinate la determinarea acestor limite, deseori se fac aprecieri pe baza unor experiențe subacute, pentru a căpăta o informare mai grabnică, dar bineînțeles că față de aceste date trebuie să se păstreze totdeauna rezerva cuvenită, deoarece nu corespund condițiilor unor influențe îndelungate la concentrații mici, mai ales față de insectofungicidele remanente ca impurități în alimente (0,001 g/kg).

Iată pentru ce am căutat să aducem o contribuție în aceasta problemă și să elaborăm metode preliminare rapide de apreciere a limitelor de concentrații netoxice.

În sprijinul acestei rezolvări am plecat de la următoarea ipoteză, justificată fizico-chimic, *că leziunea biochimică fundamentală (reacția fundamentală a toxicului) este aceeași în cazul intoxicației acute, ca și în cazul intoxicației cronice*, numai că în primul caz, *concomitent, mai au loc și alte reacții secundare*, care suprapunîndu-se produc un ansamblu de manifestări deosebite de intoxicația cronică, pe cînd în cazul al doilea se produc alte efecte secundare în urma leziunii biochimice fundamentale. Dovezi în această privință ne oferă arsenul și metalele grele, care alterează proteinele sulfhidrilate, indiferent de doze, sau paradimetilaminoazobenzenul, care acționează cancerigen, sau anilina etc. Rezultă că pentru aprecierea dozelor cu efect cronic am putea pleca de la dozele cu efect acut. În cele ce urmează vom căuta să prezentăm două aspecte ale încercărilor noastre pentru rezolvarea acestei probleme.

1. *Metodă preliminară de apreciere prin calcul de la DL_{50}*

Principiul farmacologic, după care medicamentele trebuie să aibă *o margine de securitate corespunzătoare față de DL_{50}* (după toxicitatea medicamentului) de 10—100 de ori mai mică, l-am aplicat în limite mai severe la aditive și impurități.

Am ținut seama de faptul că majoritatea aditivelor alimentare sînt de categoria substanțelor slab toxice sau netoxice și că DL_{50} este de aproximativ de 10 ori mai mic decît al substanțelor practic netoxice. Lărgind apoi marginea de securitate peste 100 de ori față de DL_{50} substanței respective am obținut valori foarte apropiate de concentrațiile din produsele comerciale: esențe și arome, bomboane și băuturi, precum și concentrațiile coloranților autorizați.

Substanțele din categoria celor mai toxice le-am apreciat cu conținutul de 1 000 de ori mai mic față de DL_{50} respectiv, iar pentru metalele grele, care se cumulează depășind repede bilanțul (mercur, plumb, cadmiu etc.), am considerat necesară o margine și mai severă, de 10 000 de ori mai mică decît DL_{50} combinației respective.

Pentru a ajunge la exprimarea pe kg produs am calculat, plecînd de la DL_{50} șobolanului, corespondența la dieta naturală a șobolanului în grame, (25 g = 10 ml lapte, 10 g pîine și 5 g ovăz). Formula de mai jos exprimă concentrația limită pe kg produs.

$$\text{C.m.ad} = \frac{DL_{50} \cdot 1000}{5 \cdot a \cdot 25} = \frac{DL_{50} \cdot 8}{a}$$

unde „a“ este parametrul corectiv al substanței: 100, 500, 1 000, 10 000, după categoria de toxice și măsura în care se cumulează substanțele în organism sau își cumulează efectul. Această formulă este generală și se

referă la substanțele luate pe cale orală, permițînd să se facă aprecieri aproximative asupra concentrațiilor maxime, care nu ar provoca intoxicația cronică.

Aplicații ale formulei

— La aromatizanți (esență absolută), cu DL_{50}: 5 000 mg/kg, care în organism se alterează puțin și manifestă tendință de acumulare (în țesuturi grase).

$$C.m.ad = \frac{5\,000 \cdot 8}{500} = 80 \text{ mg/kg}$$

majoritatea aromatizanților *se adaugă în cantități de 30—100 mg/kg* produs.

— Metale grele, bioelemente (zinc, cupru) :

$$C.m.ad = \frac{500 \cdot 8}{1\,000} = 4 \text{ mg/kg.}$$

— Metale grele, care se cumulează (mercurul, plumbul) :

$$(Hg)\quad C.m.ad = \frac{50 \cdot 8}{10\,000} = 0{,}04 \text{ mg/kg}$$

$$(Pb)\quad C.m.ad = \frac{300 \cdot 8}{10\,000} = 0{,}24 \text{ mg/kg.}$$

Rezultă că experimentul acut cu *determinarea DL_{50} constituie un prim criteriu, care ne permite să facem aproximații preliminare și asupra concentrațiilor maxime admisibile*, în cazul cînd aplicăm formula de mai sus.

Natural că, pe lîngă verificările aproximative pe baza datelor existente, ar fi necesare confirmările experimentale pe substanțe din serii chimice diferite, care ne-ar permite generalizarea practică a acestei ipoteze. Pînă atunci ea ne oferă totuși posibilitatea unei orientări asupra concentrațiilor care urmează să fie experimentate.

Menționăm că datele calculate reprezintă cantitatea de substanță absorbită, încît în funcție de coeficientul de absorbție a substanțelor străine (metale grele 10—20%) etc., cantitatea va trebui să fie de 10—20 de ori mai mare, dacă se referă la cantitatea de aliment ingerat.

Pentru plumb, care se absoarbe în proporție de circa 10%, „toleranța“ în unele alimente variază între 1 și 7 mg (absorbit 0,1—0,7 mg) ; în schimb, pentru compușii mercurului care se absorb intens, valoarea lui „a“ trebuie să fie de 10 000.

2. *Metoda de apreciere prin experiment acut pe mormolocii de broască* Rana temporaria

Mormolocii adulți de 30 de zile, ținuți în apă potabilă, schimbată zilnic și alimentați cu salată fiartă, sînt animale acvatice sensibile la toxice și se pretează foarte bine la cercetarea toxicității substanțelor solubile în apă. De exemplu, expunerea lor la coloranți azoici, a permis să se facă aprecieri comparative între acești coloranți în experiment acut și cronic (1).

Tabelul II

Efectele la mormoloci în funcție de temperatură (DNOC)

Temperatura în grade Celsius	Moartea mormolocilor în minute
36	1
34	1 1/2—2
32	2 1/2
22	3 1/2
21	4
15	6—6 1/2
6—8	17—20

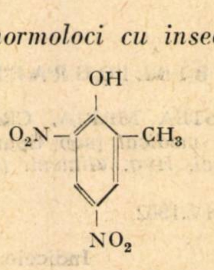
Reacția mormolocilor este reproductibilă dacă se lucrează la temperatura constantă a mediului (21—22°) ; dimpotrivă manifestă variații foarte pronunțate dacă temperatura soluției apoase variază.

Încercările făcute cu respectarea strictă a condițiilor de temperatură au dus mereu la aceleași rezultate reproductibile, adică la moartea mormolocilor după același timp de expunere. Aceste observații ne-au sugerat ideia de a utiliza mormolocii pentru studiul toxicității substanțelor, în vederea unor aprecieri preliminare asupra efectelor îndelungate a concentrațiilor mici de substanțe toxice solubile în apă.

Tehnica metodei

Într-un borcan de sticlă sau capsulă de porțelan se pun 200 ml soluție de o anumită concentrație (milimolară sau miliechivalentă), apoi se introduc 5 mormoloci de aceeași mărime (un mormoloc la 40—50 ml). Se urmărește comportarea mormolocilor și se notează timpul cînd mor. Se pot executa în același timp probe în serie cu concentrații descrescînde (100—10 mg). Rezultatele obținute (mormoloci morți la concentrații diferite) se reprezintă grafic : pe abscise se notează concentrațiile milimolare sau miligrame/l, sau ppm, în ordine crescîndă, iar pe ordonată timpul în ore (zile), din momentul introducerii mormolocilor în soluția respectivă și pînă în momentul morții. Datele respective se concretizează printr-o curbă de reacție biologică cunoscută, care în partea cu concentrațiile mici are tendința să devină paralelă cu ordonata, adică la concentrații care numai provoacă intoxicația mormolocilor. Perpendiculara din punctul în care curba devine paralelă cu ordonata (care este mai greu de precizat) întretaie abscisa la nivelul unei concentrații care poate fi considerată „pragul“ sau limita de la care substanța respectivă nu mai produce intoxicație. În ipoteza că leziunea fundamentală biochimică, care provoacă moartea mormolocilor este aceeași la diversele doze, se poate aprecia că la concentrațiile mici din stînga perpendiculare nu mai au loc intoxicații.

Experiențe pe mormoloci cu insecticidul DNOC



Dinitroortocresolul este un insecticid ovicid și acaricid întrebuințat pe scară largă la combaterea dăunătorilor în agricultură, are o toxicitate foarte mare DL_{50}/șobolan (or), 25—37 mg/kg ; sarea de sodiu a DNOC

are DL_{50} (or), 28 mg/kg. Peştele în apa de rîu moare la un conţinut de 3—4 ppm. Leziunea biochimică importantă este inhibiţia proceselor de fosforilare oxidative.

Mormolocii sînt foarte sensibili la acţiunea toxică a DNOC; ei răspund destul de prompt şi reproductibil la aceeaşi concentraţie, ceea ce se poate vedea în tabelul III, pentru concentraţii cuprinse între 0,5 şi 0,05 mM.

Tabelul III

M : 198,07

mg/l	m. Ech/l	Letalitatea în minute
100	0,5	6
80	0,4	8
60	0,3	10
40	0,2	12
30	0,15	21
20	0,1	25
16	0,08	26
12	0,06	52
8	0,04	75 ore şi 30 de minute
4	0,02	trăieşte
2	0,01	trăieşte

Din reprezentarea grafică a datelor constatăm că la o concentraţie de 0,04 milimoli/litru, adică 10 ppm, efectele toxice sînt destul de întîrziate, iar la 8 ppm, intoxicaţia cu sfîrşit letal nu are loc decît după 75 de ore şi 30 de minute, direcţia curbei tinde să devină paralelă cu ordonata, încît concentraţia maixmă admisiblă va fi în apropierea acestei valori.

Prin urmare, experimentul cu mormolocii de broască ne-a permis să apreciem preliminar în cazul DNOC zona în care trebuie cercetată concentraţia maximă admisibilă. În tabelele cu concentraţia maximă admisibilă autorizată, care precizează remanenţa tolerată de DNOC în produsele vegetale, valorile sînt foarte mici, sub 0,1 mg/kg produs. Deci, metoda noastră cu mormolocii ne arată date apropiate, care ar putea să constituie o indicaţie în vederea unei verificări experimentale în continuare.

Desigur că s-ar putea ajunge şi la o exprimare matematică a funcţiei respective, care să ne permită o corelaţie şi mai apropiată de realitate a pragului de concentraţie pentru substanţele toxice, problemă care urmează să fie cercetată şi verificată pe baza unui material experimental mai bogat.

Din cele prezentate aici asupra unor încercări de apreciere preliminară şi rapidă a concentraţiilor maxime admisibile de substanţe străine în alimente, aditive alimentare şi medicamente considerăm că ele se încadrează în preocupările fundamentale de toxicologie şi că aduc unele contribuţii originale de metodologie.

Cercetările noastre se fac în continuare pentru verificarea şi mai deplină a formulei de calcul dată, cît şi pentru experimentarea unui material mai vast pe mormoloci.

BIBLIOGRAFIE

1. GALEA V., PREDA V., CRISTEA MARIA, CRĂCIUN OCTAVIANA, ARIEŞAN MARIA — *Revista Clujul medical* (sub tipar).
2. TRUHAUT R. — *Bull. Soc. sci. Hyg. aliment. (Paris)*, 1955, vol. 34, nr. 4—5—6.

Articol intrat în redacţie la 18.IV.1962.

Indicele de clasificare: 615—014.2 : 615.9

FARMACIA
Vol. X, nr. 7, anul 1962

*Contribuţii la prepararea şi controlul unor forme farmaceutice cu amidazin**

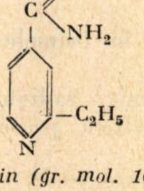
Farm. dr. **A. Opari**, farm. dr. **D. Monciu**, dr. **Constanța Rău**, laborant **Marie-Jeanne Apostol**

Lucrare efectuată la Spitalul de tuberculoză Pantelimon (director: dr. T. Cioroianu) și Laboratorul pentru controlul medicamentului al Oficiului farmaceutic al Capitalei

Descoperirea unor tuberculostatice noi ca amidazina, floridocina, tebemicina etc. a îmbogățit arsenalul terapeutic și a permis tratarea cu succes a cazurilor la care se instalează rezistența germenilor la tuberculostatice majore: streptomicină, PAS, HIN.

În această lucrare prezentăm prepararea și controlul analitic al formelor farmaceutice, sub care a fost întrebuințat noul tuberculostatic romînesc — amidazin — în Spitalul de tuberculoză „Patelimon".

Amidazinul este tioamida acidului α-etilizonicotinic. Produsul este cunoscut în literatura de specialitate sub următoarele nume depuse: trecator, TH. 1314, etionamida.



Amidazin (gr. mol. 166,24)

Substanța se prezintă sub formă de cristale mici, ușor gălbui, insolubile în apă, solubile în alcool, acetonă, cloroform, propilenglicol și acizi diluați. Formează ușor clorhidrat solubil. Instabilitatea soluțiilor de amidazin este dependentă de pH și temperatură. Sub formă de pulbere uscată, atît substanța pură, cît și clorhidratul sînt stabili un timp indefinit.

Antibioticul a fost sintetizat în 1952 de Lieberman, sub forma de tioamidă izonicotinică.

Mult timp, această substanță a fost considerată ca inactivă. Abia în anul 1958, Rist și Grumbach, reluînd cercetările, au arătat că produsul este activ pentru germenii rezistenței la HIN. Activitatea *in vivo* a acestui tuberculostatic este de 10 ori mai mare decît *in vitro*. Sub acest aspect se

* Comunicare făcută la S.S.M.; Secția farmacie, filiala București, la 27.III.1962.

presupune că, în organism, tioamida se desface într-o fracțiune mult mai activă. Derivatul α-etilat este de 40 de ori mai activ decît tioamida originală.

Amidazinul are o acțiune care, calitativ, se aseamănă cu a HIN. Cantitativ este de 2 ori mai activ decît streptomicina și de 10 ori mai puțin activ decît HIN. Produsul este însă de 5 ori mai puțin toxic decît HIN.

Rezistența bacilară la amidazin se obține ușor *in vitro* sau *in vivo* prin contactul germenilor exclusiv cu acest antibiotic. Germenii rezistenți la amidazin își păstrează o sensibilitate normală la HIN.

Toleranța la om este bună la doza de 1 g/zi (15 mg/kilocorp).

Tratamentele asociate cu amidazin și streptomicină sau HIN împiedică apariția de tulpini rezistente.

Germenii rezistenți la HIN, streptomicină, PAS, tebemicină și floridocină sînt sensibili la amidazin.

Cînd se asociază amidazin cu un alt antibiotic, la care germenii să fie sensibili, nu apare rezistența la substanțele întrebuințate.

Administrat pe cale bucală, antibioticul provoacă, la unii bolnavi, tulburări digestive ca gastralgii, vărsături, gust metalic. Ca tulburări de natură nervoasă se semnalează senzația de beție însoțită de cefalee și senzația de amețeală. Funcțiile hepatobiliare, renale, hematice nu suferă efecte toxice.

Literatura de specialitate menționează că rezultatele tratamentului tuberculozei pulmonare cu acest nou antibiotic sînt încurajatoare, obținîndu-se vindecări chiar în unele forme hipercromice.

În cadrul Spitalului de tuberculoză „Pantelimon", unitate cu 620 de paturi (65% tuberculoză pulmonară și 35% tuberculoză chirurgicală extrapulmonară), amidazinul s-a aplicat în toate cazurile indicate.

La bolnavii incipienți, amidazinul este asociat cu streptomicină, tebemicină și foarte rar cu HIN.

La bolnavii vechi, asocierea se face cu HIN, streptomicină, tebemicină sau floridocină.

Corticoterapia s-a aplicat în primele 2 luni de tratament, mai ales la bolnavii incipienți.

Bolnavii sînt urmăriți clinic, radiologic și prin probe de laborator (examen hematologic, probe hepatice, proteinograme, examene urinare etc.).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. *Prepararea supozitoarelor cu amidazin*

Cu toate că amidazinul s-a administrat sub forma de drajeuri enterosolubile, la un număr destul de mare de bolnavi, preparatul a provocat fenomene de intoleranță de ordin digestiv. În aceste cazuri s-a trecut la administrarea antibioticului încorporat sub forma de supozitoare.

Neavînd substanță pură, pentru prepararea supozitoarelor, s-au folosit, inițial, drajeurile, care au fost debarasate de învelișul protector, apoi de pelicula enterosolubilă. Sîmburii de substanță activă au fost pulverizați, pulberea trecută prin sită și cu această substanță s-au preparat supozitoare prin topire și turnare. Ca excipient s-a folosit uleiul de cacao.

Ulterior, după ce s-a reușit să se separe amidazina-bază în stare pură, supozitoarele au fost preparate după următoarea formulă :

Amidazin substanță pură	50,0 g
Lanolină	5,0 g
Ulei de cacao	155,0 g

pentru 100 de supozitoare.

Pentru a avea o dozare corectă a supozitoarelor s-a ținut seamă de factorul de dislocuire.

Controlul a arătat : supozitoare omogene, de formă tronconică, culoare galben-citrin, avînd o greutate medie de 2,0977 g (stabilită pe 30 de supozitoare), cu o variație în greutate de 0,05 g în raport cu greutatea medie, cu punctul de topire 32—36°. Conținutul în amidazin a fost determinat prin extracție și cîntărire, găsindu-se 0,4954 g amidazin bază pe supozitor, la un conținut teoretic de 0,50 g.

Administrînd amidazinul sub formă de supozitoare, fenomenele de intoleranță au fost mult atenuate.

2. *Separarea amidazinei ca substanță pură*

Pentru a înlătura greutățile inerente îndepărtării învelișului protector al drajeurilor, pentru a ușura tehnica de preparare, dat fiind numărul mare de supozitoare folosite zilnic (150) și mai ales urmărind a obține o soluție apoasă de amidazin, care să poată fi întrebuințată în tratamentul tuberculozei traheobronșice, s-a extras substanța pură din drajeuri, prin îndepărtarea celor două învelișuri, extracții repetate cu alcool și precipitare cu apă, în condiții precizate de noi. Verificarea punctului de topire al substanței obținute a dus la rezultate identice cu cele menționate de literatură (162—164°).

3. *Prepararea suspensiei de amidazin-bază*

Solicitați fiind de a obține o suspensie de amidazin, care să fie aplicată sub forma de instilații pe tub de drenaj, s-au experimentat ca agenți de suspensie metilaceluloza, tweenul 20 și tweenul 80. Cele mai bune rezultate s-au obținut aplicînd formula :

Amidazin bază	2,0 g
Tween 80.	5,0 ml
Ser fiziologic la.	100,0 ml
pH 6,0.	

Limita de 5% tween 80 formează o suspensie care se menține omogenă pentru un interval care depășește timpul de întrebuințare. Medicamentul se dispersează omogen prin agitare.

4. *Studiul solubilizării amidazinului bază*

S-a cercetat posibilitatea de a obține soluții stabile de amidazin, care prin diluare cu apă să nu precipite. În acest scop s-au experimentat ca solvenți : tweenul 20, tweenul 80, amestecuri ale celor două substanțe și propilenglicolul. Cele mai bune rezultate au fost obținute folosind tweenul 20

Tweenul 20 este polietilenglicolsorbitanmonolaurat, iar tweenul 80 este polietilenglicolsorbitanmonooleat. Acești produși sînt agenți tensioactivi neionici, folosiți în ultimul timp ca substanțe de emulsifiere, dispersare și solubilizare la prepararea unor forme medicamentoase de uz extern și intern.

Inițial s-a preparat o soluție concentrată de amidazin-bază în tween 20, după formula :

Amidazin bază	5,0 g
Tween 20 la	100,0 ml
pH 7,8.	

Pentru a putea fi utilizată sub formă de instilații dirijate și aerosoloterapie, această soluție a fost diluată cu ser fiziologic în concentrație de 1‰. În concentrație mai mare, soluția, prin natura substanței active, este iritantă. Diluția s-a făcut după formula :

Amidazin soluție 5%.	20 ml
Ser fiziologic la	1 000 ml
pH 6,6.	

5. *Prepararea unguentului de amidazin*

În tuberculoza cutanată, amidazinul a fost utilizat și sub formă de unguent, preparat după formula :

Amidazin-bază	2,0 g
Lanolină anhidră.	10,0 g
Vaselină la	100,0 g.

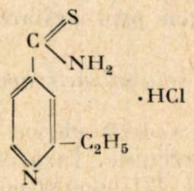
Controlul acestei forme medicamentoase a arătat :

Preparat omogen, în care conținutul în amidazin a fost determinat prin extracție și cîntărire, găsindu-se cantitatea de 2,0340% amidazin-bază, pentru un conținut teoretic de 2%.

6. *Prepararea soluției de clorhidrat de amidazină*

Deoarece administrarea medicamentului pe cale bucală și chiar sub forma de supozitoare nu înlătură total fenomenele de intoleranță ne-am propus să administrăm amidazina sub formă parenterală, în perfuzii intravenoase. Asemenea cercetări s-au făcut în străinătate, cu rezultate încurajatoare.

Ținînd seama că amidazina-bază este practic insolubilă în apă s-a transformat produsul în clorhidrat solubil.



Clorhidrat de amidazină (gr. mol 202,71)

S-a preparat o soluție conținînd 1‰ clorhidrat de amidazin în ser glucozat izotonic. Soluția a fost tamponată la pH 4,8. Preparatul a fost sterilizat prin tindalizare la 70°. În timpul sterilizării, pH nu suferă modificări, care să influențeze stabilitatea soluției. După sterilizare pH soluției a fost de 4,7.

S-a determinat toleranța toxică a soluției de clorhidrat de amidazină. În acest scop s-a perfuzat cîte 250 ml soluție clorhidrat de amidazină 0,250 g la 1 000 ml (20 mg/kilocorp) la 3 iepuri, cu un debit de 2 ml/minut. Nici un iepure nu a murit în timpul sau după perfuzie (24 de ore), soluția de clorhidrat de amidazină prezentînd o bună toleranță.

7. *Prepararea soluției de ascorbinat de amidazină*

Avînd în vedere că chiar la un pH de 4,6 lichidele biologice ale umorilor pot fi modificate, ducînd chiar la o micșorare a vitalității celulelor, am urmărit să obținem soluții care să garanteze acțiunea fiziologică a antibioticului, o bună sterilizare și un pH cît mai indicat pentru terapeutică. În acest scop s-au preparat soluții prin dizolvarea amidazinului în cantitatea echimoleculară de acid ascorbic.

Soluțiile au fost preparate în ser glucozat și tamponate la pH 5—5,2

Experimentarea pe iepuri a arătat o bună toleranță a preparatului.

Pentru toate soluțiile preparate, determinările de pH s-au făcut potențiometric la electrod de sticlă.

Concluzii

1. S-au preparat supozitoare de amidazin, folosind ca excipient uleiul de cacao, aplicînd tehnica prin topire și turnare. Supozitoarele au fost controlate sub aspectul variației în greutate, omogenității, punctului de topire și al conținutului în substanță activă.

Medicamentul a fost administrat în tratamentul tuberculozei pulmonare, la bolnavii care au prezentat fenomene de intoleranță la folosirea drajeurilor.

2. S-a separat din drajeuri amidazina-bază ca substanță pură, prin extracții repetate cu alcool și precipitare cu apă, după o tehnică precizată de noi. S-a verificat punctul de topire al substanței.

3. S-a preparat o suspensie 2% de amidazin-bază, folosind tweenul 80 ca agent de dispersie. Preparatul a fost aplicat sub formă de instilații pe tub de drenaj.

4. S-a preparat o soluție de 5% amidazin-bază în tween 20. Această soluție a fost diluată cu ser fiziologic la concentrația de 1‰ și a fost aplicată în tratamentul tuberculozei traheobronșice, sub formă de instilații și aerosoli.

5. S-a preparat un unguent conținînd 2% amidazin-bază, folosind ca excipient un amestec de lanolină și vaselină. Preparatul a fost controlat sub aspectul omogenității și al conținutului în substanță activă. Medicamentul a fost aplicat în tratamentul unor forme de tuberculoză cutanată.

6. S-a transformat amidazina-bază în clorhidrat și s-au preparat soluții în concentrație de 1‰. Soluțiile au fost preparate în ser glucozat izotonic, tamponate la pH 4,6 și sterilizate prin tindalizare la 70°.

7. S-a preparat ascorbinatul de amidazină, prin dizolvarea amidazinei în cantitatea echimoleculară de acid ascorbic. Soluția a fost preparată în ser

glucozat izotonic și tamponată la pH 5—5,2. Concentrația soluției a fost de 1‰.

8. S-a determinat toleranța toxică prin perfuzarea soluțiilor de clorhidrat de amidazină și ascorbinat de amidazină la iepuri. Nici un iepure nu a murit în timpul sau după perfuzie (24 de ore).

BIBLIOGRAFIE

*** — Farmacopeea romînă, 1956, vol. VII.
*** — Farmacopeea U.R.S.S., 1961, vol. IX.
BRIEDEL A., CERBAIL O., MAZEAU L. — *Ann. ph. farm. franç.*, 1961, vol. XIX, nr. 3, p. 200.
ELLO I. — *Pharmazie*, 1960, nr. 8, p. 415.
GOODMAN I., GILLMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, București, 1961, p. 1 054.
KARTING TH. — *Sci. pharm. (Wien)*, 1960, nr. 1, p. 36.
KELENTEI B. — *Pharmazie*, 1960, nr. 4, p. 419.
KRAUSS P., SIMANE E. — *Čsl. Farm.*, 1961, nr. 4, p. 195.
KUCRROVA N. — *J. Obsc. Him.*, 1959, p. 9 115.
MARCU C. și colab. — *Farmacia (București)*, 1962, nr. 2, p. 87.
NAȘTA M. și colab. — Comunicare făcută la Secția de ftiziologie a Societății științelor medicale R.P.R., 1962.
STANESCU V., ZUBCOV D., PISLĂRAȘU N., FICA CORNELIA — *Farmacia (București)*, 1960, nr. 6, p. 463.
TARQUET și colab. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1961, nr. 4, p. 339.
TRANDAFILOV T. și colab. — Comptes rendus de L'Academie Bulgare des Sciences, 1955, vol. III, nr. 4, p. 77.

Articol întrat în redacție la 15.IV.1962

Indicele de clasificare: 615.779.93 Amidazin

РЕЗЮМЕ

Авторы приготовили свечки с амидазином, использовав для этой цели вещество выделенное из драже. Свечки были приготовлены способом плавления и отливки.

С помощью активного вещества, выделенного из драже были приготовлены взвеси в присутствии Tween 20, в качестве дисперсивного агента, а также растворы путем растворения амидазина в Tween 20.

Была приготовлена амидазиновая мазь посредством введения антибиотика в ланолино-вазелиновую смесь.

Для парентерального введения антибиотика (внутривенные перфузии) были приготовлены 1% растворы хлоргидрата амидазина и аскорбината амидазина. Их изготовление проводилось на основе изотонического глюкозированного раствора, причем они были доведены до pH 4,6 — 5,2.

Толерантность токсичности определялась на кроликах путем перфузии исследуемых растворов. Для обоих препаратов установлена удовлетворительная толерантность.

RÉSUMÉ

On a préparé des suppositoires à partir de l'amidazine, en utilisant des noyaux de substance active extraits de dragées. Les suppositoires ont été préparés par fonte et moulage.

Avec la substance active extraite des dragées ont été préparées des suspensions en présence du Tween 80 comme agent de dispersion et des solutions obtenues en dissolvant l'amidazine-base dans le Tween 20.

On a préparé un onguent avec de l'amidazine en incorporant l'antibiotique dans un mélange de lanoline et vaseline.

En vue de l'administration de l'antibiotique par voie parentérale (perfusions intra-veineuses), on a préparé des solutions à 1‰ de chlorhydrate d'amidazine

et ascorbinate d'amidazine. Les solutions ont été préparées dans du sérum glucosé isotonique et tamponnées à un pH=4,6 — 5,2.

La tolérance a été déterminée sur des lapins par la perfusion des solutions à analyser. On a constaté une bonne tolérance à l'égard des deux préparations.

SUMMARY

Amidasine suppositories were prepared with the kernel of the active substance separated from the dragee, then melted and poured out.

With the active substance extracted from the dragees, suspensions were prepared in the presence of Tween 80 as dispersion agent as well as solutions, by solving basic amidasine in Tween 20.

Amidasine ointment was prepared by incorporating the antibiotic in a mixture of lanolin and vaseline.

With a view to administrating the antibiotic by parenteral route (intravenous perfusions), 1 : 1000 amidasine hydrochlorate solution and amidasine ascorbinate were prepared in isotonic glucosate and buffered at pH 4.6 — 5.2.

Toxicity tolerance was determined in rabbits by perfusion of the solutions investigated. Both preparations were well tolerated.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden amidazinhaltige Suppositorien hergestellt unter Benützung des wirkstoffhaltigen Teils aus Dragées. Die Suppositorien wurden durch Schmelzen und Giessen hergestellt.

Mit dem aus Dragées stammenden Wirkstoff wurden Aufschwemmungen in Gegenwart von Tween 80 als Dispersionsfaktor und Lösungen durch Auflösung der Amidazinbase in Tween 20 angefertigt.

Durch Einverleibung des Antibiotikums in ein Lanolin-Vaselingemisch wurde Amidazinsalbe hergestellt.

Zum Zwecke der parenteralen Antibiotikumzuführung (intravenöser Dauertropf) wurden einprozentige Lösungen von *Amidazinum hydrochloricum* und *ascorbicum* angefertigt. Die Lösungen wurden mit isotonischer Traubenzuckerlösung hergestellt und auf einer pH vom 4,6 — 5,2 gepuffert.

Die Toxizitätsverträglichkeit wurde durch Zuführung der zu untersuchenden Lösungen an Kaninchen bestimmt. Beide Präparate wiesen eine gute Vertäglichkeit auf.

REFERAT

FOLOSIREA RĂŞINILOR SCHIMBĂTOARE DE IONI PENTRU PURIFICAREA ACIZILOR ALIFATICI NEVOLATILI ÎN CROMATOGRAFIA PE HÎRTIE, M. F. Fateeva, Biohimija, 1962, vol. 27, p. 32

Impuritățile din acizii alifatici nevolatili împiedică cromatografierea. Deobicei, purificarea lor se face prin extracție cu aparatul Soxhlet, operație care necesită un timp îndelungat. Această operație poate fi realizată mult mai repede pe coloană cu rășini schimbătoare de ioni. Ca rășină, autorul a ales anionitul N—O de proveniență sovietică, care posedă o puternică proprietate de a absorbi anionii acizilor slabi; în calitate de cationit, autorul a folosit cationitul S.D.V.-3, stabil din punct de vedere chimic și care nu colorează filtrul cu soluția bazică.

Coloana cu rășini schimbătoare de ioni a fost pregătită astfel încît să păstreze un strat de lichid deasupra rășinei și să împiedice pătrunderea aerului.

Prelucrarea anionitului N—O : deoarece anionitul se găsește sub formă de sare a acidului clorhidric, pentru schimbarea ionului Cl^- în OH^-, rășina se prelucrează cu o soluție de NaOH 3%. Pentru generarea complectă a 25 g rășină sînt necesari 200—250 ml din so-

luția de NaOH 3%, care se trece prin coloană cu o viteză de 50 ml pe oră. Rășina se consideră pe deplin regenerată atunci cînd la titrarea soluției de NaOH 3%, înainte de a intra și după eșirea din coloană, se consumă aceeași cantitate de HCl 0,1 N. De asemenea este necesar controlul prezenței ionului Cl^-, care se face cu ajutorul unei soluții 0,1 M. de $AgNO_3$.

Prelucrarea cationitului S.D.V.-3: prin coloană se trec 100—200 ml soluție de NaOH 3%. Se spală cu apă și se regenerează cu o soluție de HCl 6%; pentru 25 g de rășină se consumă 500—600 ml soluție, uneori și mai mult, aceasta depinzînd de cantitatea de fier din rășină. Regenerarea completă se verifică prin titrarea cu o soluție de NaOH 0,1 N; este necesar să se îndepărteze complect ionii Fe^{++}, Ca^{++} și Ba^{++}. În cazul cînd aceștia sînt prezenți se continuă spălarea cu HCl 6% și apoi cu apă distilată pînă la dispariția ionului Cl^-. Spălarea se socotește terminată atunci cînd pentru 100 ml de eluant cu roșu de metil se folosesc 0,01—0,02 ml NaOH 0,1 N.

Purificarea acizilor alifatici nevolatili pe rășini schimbătoare de ioni s-a efectuat prin titrare cu baze și trecere prin coloanele cu anionit și cationit. Apoi s-a verificat cromatografic și prin titrare cu HCl N/1 gradul de puritate, precum și cantitatea de acizi alifatici purificați.

Prelucrarea pe rășini schimbătoare de ioni a amestecurilor artificiale de acizi alifatici nevolatili și a altor compuși s-a efectuat cu ajutorul aparatului indicat de autor. La cromatografie, în afară de acizi, apăreau și alți produși, proveniți din coloană, fapt care a fost înlăturat prin găsirea unor technici adecvate. Rezultatele obținute pledează pentru posibilitatea folosirii cu succes a rășinilor schimbătoare de ioni pentru separarea acizilor alifatici nevolatili din amestecuri cu zaharuri, alcooli, săruri anorganice etc.

Autorul a prelucrat mustul de malț pe rășini schimbătoare de ioni. Înainte de a fi trecut prin coloane, autorul a adăugat la must acizi alifatici nevolatili. În felul acesta s-au pus în evidență: acid citric, malic, glicolic, o serie de fosfooxiacizi, o cantitate oarecare de aminoacizi ,acidul α-cetoglutaric și acidul lactic.

Sofia Apostolescu

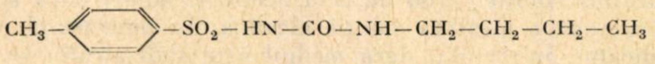
FARMACIA
Vol. X, nr. 7, anul 1962

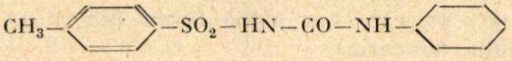
Dozarea complexonometrică a diabetamidului și cicloralului

Farm. dr. **I. Popa**, farm. **Angela Voicu**
Lucrare efectuată la Laboratorul de toxicologie al Facultății de farmacie, I.M.F. București

În ultimul timp, arsenalul terapeutic s-a îmbogățit cu noi medicamente cu acțiune hipoglicemiantă, aparținînd clasei sulfonilureei și clasei biguanidinei.

Dintre sulfonamidele hipoglicemiante, la noi în țară sînt utilizate *diabetamidul* (I) (N-p-toluensulfonil-N'-butilureea) sau N(4-metilbenzensulfonil-N'-butilcarbamida) și *cicloralul* (II) N-(4-metilbenzensulfonil)-N'ciclohexilureea).


(I)


(II)

realizate de industria noastră de medicamente.

Cum aceste medicamente vor fi prevăzute de noua ediție a farmacopeei romîne și cum va figura pentru fiecare monografie și determinarea lor cantitativă ne-am propus studierea condițiilor de dozare a acestora printr-o metodă modernă și, anume, prin complexonometrie.

Unele lucrări privind comportarea chimică a sulfonamidelor antidiabetice au semnalat faptul că soluțiile sodice ale acestora precipită cu nitratul mercuric (4) și cum s-a putut doza complexonometric sulfacetamida sodică (1) ne-am orientat cercetarea spre extinderea acestei metode la cele două medicamente amintite mai înainte. În aplicația practică am ținut seamă și de lucrările privind dozarea complexonometrică a ionului de mercur (3, 5, 2).

★

Metoda adaptată de noi constă în precipitarea sării de sodiu a sulfonamidei cu acetat mercuric și dozarea indirectă a excesului de mercur cu complexon III și sulfat de magneziu în prezența indicatorului negru eriocrom T

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivii necesari

1. Soluție complexon III 0,05 M (sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic, $C_{10}H_{14}O_8N_2Na_2 \cdot 2\ H_2O$). Se dizolvă 18,6055 g substanță în 500 ml apă distilată, apoi se diluează la 1 000 ml. Titrul soluției se verifică față de o soluție-etalon de sulfat de magneziu de aceeași molaritate.

2. Soluție sulfat de magneziu 0,05 N ($MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$). Se dizolvă 12,3249 g substanță într-o cantitate mică de apă, apoi se completează la 1 000 ml.

3. Soluție 5% acetat mercuric.

4. Soluție-tampon amoniacală. Se dizolvă 13,5 g clorură de amoniu în puțină apă, se adaugă 88 ml soluție amoniac și se completează cu apă distilată la 250 ml.

5. Indicator negru eriocrom T. Se face o diluție 1/100 în clorură de sodiu (titrurare la mojar). Pentru 100 ml soluție de titrat se utilizează cîteva miligrame de indicator.

Modul de lucru

Aproximativ 0,2 g substanță, exact cîntărit, se solubilizează în prezența unei cantități mici de apă cu NaOH 10/100, utilizînd pentru fiecare 0,05 g substanță cîte 0,10 ml soluție alcalină (microbiuretă), iar pentru fiecare sutime de gram cîte 0,02 ml soluție NaOH 10/100. Solubilizarea substanței este facilitată printr-o ușoară încălzire în baia de apă. Se adaugă probei 40 de picături soluție 1/100 de acid acetic și numai dacă soluția se tulbură se mai adaugă o picătură soluție alcalină. Se controlează pH lichidului cu hîrtie indicator universal ; dacă mediul este slab alcalin se mai adaugă 2—3 picături de soluție acid acetic 1/100 (în acest mod se preîntîmpină formarea oxidului de mercur, care s-ar putea forma din cauza mediului alcalin la adăugarea acetatului mercuric).

Lichidul se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 5 ml soluție acetat mercuric și se completează volumul cu apă distilată pînă la semn. Se agită și se lasă în repaus 10 minute. Se filtrează, se îndepărtează primii 20 ml filtrat și din rest se aduc 50 ml într-un vas de titrare. Se mai adaugă 40—45 ml apă distilată, cîteva miligrame de indicator, 10 ml complexon III 0,05 M, 5 ml soluție-tampon amoniacală și se titrează cu soluție de sulfat de magneziu ; culoarea indicatorului variază de la albastru la roșu.

Complexonul III are rolul de a complexa mercurul, iar cu sulfatul de magneziu se dozează excesul de complexon III.

Calculul analizei este destul de simplu. Prezentăm mai jos o formulă generală pentru determinarea cantității de sulfonamidă (diabetamid, cicloral) din proba de analizat.

g sulfonamidă $= A - [(a-b) \cdot 2] \cdot F$

în care :

A = ml de complexon III 0,05 M corespunzătoare cantității de mercur din 5 ml soluție 5% acetat mercuric ;

a = ml complexon III adăugați filtratului ;

b = ml soluție sulfat de magneziu 0,05 M folosiți pentru dozarea excesului de complexon adăugat filtratului ;

2 = factor de multiplicare ;
F = factor de echivalență :
1 ml complexon III 0,05 M = 0,02703 g diabetamid
1 ml complexon III 0,05 M = 0,02963 g cicloral.

Rezultatul datelor obținute de noi sînt cuprinse în tabelul I pentru diabetamid și în tabelul II pentru cicloral.

Tabelul I

g diabetamid luate în lucru	g diabetamid găsite la dozare	Diferența în grame	E %
0,203 8	0,205 0	+0,001 2	+0,58
0,206 4	0,205 4	−0,001 0	−0,48
0,176 4	0,175 2	−0,001 2	−0,68
0,173 4	0,172 9	−0,000 5	−0,28
0,230 2	0,229 6	−0,000 6	−0,26
0,200 8	0,200 0	−0,000 8	−0,39
0,204 4	0,205 4	+0,001 0	+0,48

Tabelul II

g cicloral luate în lucru	g cicloral găsite la dozare	Diferența în grame	E%
0,196 8	0,195 5	−0,001 3	−0,66
0,222 2	0,223 1	+0,000 9	+0,40
0,200 6	0,201 4	+0,000 8	+0,39
0,201 7	0,200 5	−0,001 2	−0,59
0,201 4	0,201 4	—	0,00
0,199 6	0,198 5	−0,001 1	−0,55
0,233 2	0,232 8	−0,000 4	−0,17

Din tabelele de mai sus se poate observa că eroarea metodei nu depășește $\pm$ 0,70% pentru cantități cuprinse între 0,17 și 0,24 g sulfonamidă luată în lucru

Concluzii

Din cuprinsul lucrării se poate conchide :

1. Soluțiile derivaților sodici ai diabetamidului și cicloralului formează compuși mercurici insolubili la tratare cu acetat de mercur.

2. Dozarea complexonometrică a acestor compuși este posibilă prin dozarea indirectă a mercurului, aplicînd metodele clasice.

3. Metoda folosită nu pretinde o aparatură specială și eroarea ei nu depășește $\pm$ 0,70% pentru cantități de sulfoniluree cuprinse între 0,17 și 0,24 g.

BIBLIOGRAFIE

1. BLAGOJEVIC Z. și BRADIC P. — Arhiv za farmații (Beograd), 1960, nr. 4, p. 193—196.
2. BLAZSEK AGNES și MAGDA GYÖRGY — *Farmacia (București)*, 1961, vol. IX, nr. 12, p. 705—710.

3. GRINȚESCU P., DEMETRESCU ELENA — *Farmacia (București)*, 1957, nr. 6, p. 508—520.
4. LEAL, ALUISIO MARQUES, MARIA BEATRIZ RAMOS LOPEZ — *Rev. port. Farm.*, 1960, vol. X, nr. 4, p. 197—208.
5. PRIBIL R. — Complexonii în chimia analitică (traducere), Ed. tehnică, București, 1961, p. 240, 256, 416.

Articol intrat în redacție la 12.II.1962.

Indicele de clasificare: 615.778.25—017.47 : 615—015.3

РЕЗЮМЕ

Применив принципы комплексонометрического метода, авторам удалось произвести с помощью ртутных солей косвенное определение гипогликемирующих сульфамидов — диабетамид и цихлорал.

Погрешность метода для взятых для анализа количеств 0,17—0,24 г сульфамида не превышает ±0,70 %.

RÉSUMÉ

Les auteurs, en appliquant les principes de la méthode complexonométrique, ont réussi à doser indirectement, par l'intermédiaire des sels de mercure, les sulfonamides hypoglycémiantes : le diabétamide et le cicloral.

L'erreur de la méthode, pour des quantités de 0,17 — 0,24 g sulfonamide, ne dépasse pas ± 0,70%.

SUMMARY

Applying the principles of the complexonometric method, the authors determined, indirectly, by means of mercury salts, the hypoglycemic-inducing sulfonamides, diabetamide and cychloral.

The error for 0.17 — 0.24 gm sulfonamide used in the experiment did not exceed ± 0.70%.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Anwendung der Grundsätze des komplexonometrischen Verfahrens konnten Verff. mittelbar, mit Hilfe von Quecksilbersalzen, die blutzuckersenkenden Sulfonamide Diabetamid und Cychloral mengenmäßig bestimmen.

Die Fehlergrenze des Verfahrens ist für Sulfonamidmengen von 0,17 — 0,24 g, mit denen gearbeitet wurde, nicht höher als ± 0,70%.

FARMACIA
vol. X, nr. 7, anul 1962

Studiul cromatografic al migrării alcaloizilor din speciile Aconitum callibotryon *Rchb.*, Aconitum romanicum *Wol. și* Aconitum tauricum *Wulf.*

Farm. Ing. **O. Contz**, farm. **Marcela Gheorghiu**, dr. **Al. Iuracec**
Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Intr-o notă anterioară am arătat (1) cum am identificat cromatografic aconitina în tuberele de *Aconitum callibotryon* Rchb., *Aconitum romanicum* Wol. și *Aconitum tauricum* Wulf., care cresc în țara noastră și am stabilit că aconitina este însoțită de încă cel puțin 4—5 alcaloizi.

Pentru valorificarea economică completă a plantei am considerat util să urmărim identificarea aconitinei și a celorlalți alcaloizi în toate organele plantei — tulpini, frunze, flori, semințe.

Literatura (2) arată că spectrul cromatografic al extractelor totale de alcaloizi din diferite organe ale unor specii de *Aconitum napellus* este diferit.

Intr-adevăr, unele cromatograme obținute de noi (1) au prezentat un spot — primul de la start (S_2) — care a avut o comportare neobișnuită. Spotul s-a identificat uneori la tuberele mamă, alteori la tuberele-fiică, alteori la ambele, însă numai la unele exemplare ale aceleiași specii recoltate din același loc, în același moment al zilei și în același stadiu de vegetație. Aceasta presupune existența unui alcaloid a cărui prezență ar putea fi determinată de anumiți factori. Dintre acești factori, specia, solul, expunerea solară, stadiul de vegetație, momentul de recoltare pot fi excluși, recoltîndu-se simultan numai exemplare provenite din aceeași specie, plasate la maximum 50 cm unul de altul. Influența factorului timp se poate urmări determinînd spectrul cromatografic al alcaloizilor din toate organele plantei, de-a lungul perioadei de vegetație.

Pe baza acestor observații ne-am propus să efectuăm, cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie, studiul migrării alcaloizilor în toate organele plantei și în tot cursul perioadei de vegetație. În nota de față se expun rezultatele acestui studiu.

Partea experimentală

Pentru obținerea cromatogramelor am utilizat tehnica de lucru folosită pentru sistemul de dizolvanți D_3 — formamidă/benzen — indicată în nota anterioară (1).

S-au recoltat cîte 5—10 exemplare din fiecare specie în lunile aprilie-octombrie 1959, cu excepția lunii mai.

Exemplarele s-au recoltat cu pămîntul aderent de tubere, în tufe de cîte 4—5 indivizi, luîndu-se în lucru la 5—6 zile de la recoltare, asigurîndu-se astfel stabilizarea naturală a drogului.

Exemplarele din specia *A. callibotryon* Rchb. s-au recoltat din Regiunea Suceava, de la Vatra Dornei, de pe valea pîrîului Chilia, dintr-un sol pietros și foarte umed, la circa 0,5—2 m de pîrîu.

Exemplarele din specia *A.romanicum* Wol. s-au recoltat din Regiunea Suceava, de pe muntele Eva-Pojorîta, la marginea pădurii, dintr-un sol umed, dar mai puțin pietros, la circa 100 m de valea unui pîrîu.

Exemplarele din specia *A. tauricum* Wulf. s-au recoltat tot din Regiunea Suceava, de pe versantul de răsărit al muntelui în care se află tăiată valea pîrîului Pietroasa, lîngă comuna Broșteni, la circa 30—50 m de valea pîrîului, dintr-un sol mult expus la soare, mai puțin pietros și umed.

Extractele totale de alcaloizi s-au preparat din toate organele plantei proaspete pentru fiecare exemplar, după metoda descrisă în nota anterioară (1).

Rezultatele sînt reprzentate în fig. 1—3.

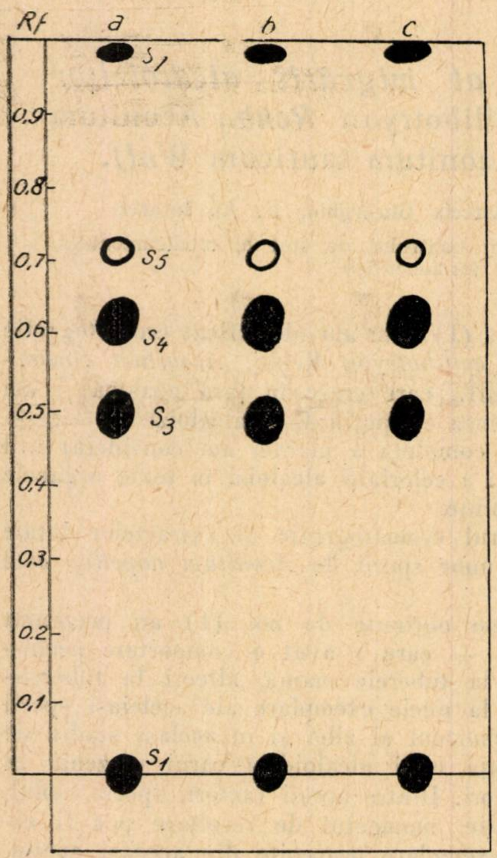


Fig. 1. — Cromatogramele tip pentru toate exemplarele de *A. callibotryon* Rchb. pentru 1/3 din exemplarele de *A. romanicum* Wol. și pentru 1/2 din exemplarele de *A. tauricum* Wulf., recoltate în lunile aprilie, iunie—octombrie 1959. *a* — *A. callibotryon* Rchb., tubere-mamă, tubere fiică, frunze, tulpini, flori, semințe; *b* — *A.romanicum* Wol. (1/3 din exemplare), tubere-mamă, tubere-fiică, frunze, tulpini, flori, semințe; *c* — *A. tauricum* Wulf. (1/2 din exemplare), tubere-mamă, tubere-fiică, frunze, tulpini, flori, semințe;

● — spoturi intens colorate;
○ — spoturi foarte slab colorate.

Comparînd figura 1 cu figura 2 se constată că extractele totale din care s-au obținut cromatogramele reprezentate în figura 1 prezintă un spot în minus față de cele care au dus la cromatogramele din figura 2 *a* și 2 *c* și sînt identice cu acelea care au condus la cromatogramele din figura 2 *b*.

Se observă că toate exemplarele de *A. callibotryon* Rchb. cu o singură excepție (octombrie 1959), o jumătate din exemplarele de *A. tauricum* Wulf. și o treime din exemplarele de *A. romanicum* Wol. prezintă același

spectru cromatografic de alcaloizi de-a lungul perioadei de vegetație pentru toate organele plantei.

Din cunoștințele noastre în literatură nu se indică pînă în prezent un studiu cromatografic al migrării alcaloizilor din *Aconitum* în tot timpul perioadei de vegetație.

Paris și Faugeras (2), lucrînd pe exemplare recoltate o singură dată, din 4 regiuni diferite, ajung la concluzia că diferitele organe ale plantei prezintă spectre cromatografice diferite din punct de vedere calitativ. Studiind cromatografic extractele totale de alcaloizi obținute din exemplarele recoltate timp de 6 luni, noi am constatat că toate organele plantei prezintă același spectru cromatografic de alcaloizi pentru probele din figura 1. Examinînd numeroasa serie de cromatograme obținute am observat, însă, unele diferențe cantitative în mărimea și intensitatea spoturilor ; acest fapt l-am constatat mai ales la sfîrșitul perioadei de vegetație, cînd de altfel se știe despre conținutul în alcoloizi că este mai scăzut în toate organele plantei, cu excepția tuberelor-fiică și a semințelor.

Noi am obținut spectre cromatografice diferite numai la o jumătate din exemplarele de *A. tauricum* Wulf și la două treimi din exemplarele de *A. romanicum* Wol., care în luna aprilie, au prezentat pe cromatograme un spot S, pentru tuberele-mamă, tuberele-fiică și frunze pentru ca în lunile iunie-octombrie să prezinte spotul S_2 numai pe cromatogramele tuberelor-fiică (fig. 2 *c*.). Un singur exemplar de *A. callibotryon* Rchb. a prezentat spotul S_2 pe cromatograma tuberelor-fiică (fig. 2 *a*).

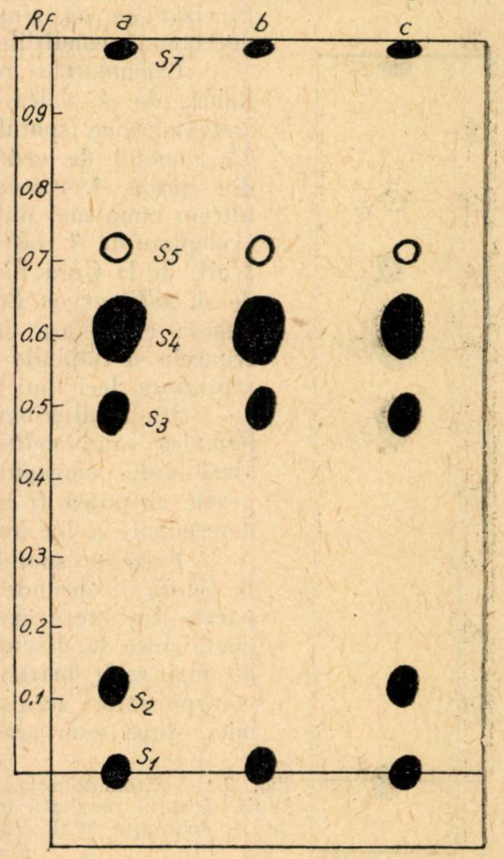


Fig. 2. — Cromatogramele tip pentru 1 exemplar de *A. callibotryon* Rchb., recoltat în luna octombrie 1959, pentru 2/3 din exemplarele de *A. romanicum* Wol. și pentru 1/2 din exemplarele de *A. tauricum* Wulf., recoltate în lunile aprilie, iunie—octombrie 1959. *a* — *A. romanicum* Wol. (2/3 exemplare), tubere-mamă, tubere-fiică și frunze și *A. tauricum* Wulf (1/2 exemplare), tubere-mamă, tubere-fiică și frunze recoltate în luna aprilie 1959 ; *b* — *A. callibotryon* Rchb. (1 exemplar), tubere-mamă recoltate în luna octombrie 1959, *A. romanicum* Wol. (2/3 din exemplare), tubere-mamă, tulpini, frunze, flori, semințe și *Aconitum tauricum* Wulf. (1/2 exemplare), tubere-mamă, tulpini, frunze, flori, semințe, recoltate în lunile iunie—octombrie 1959 ; *c* — *A. callibotryon* Rchb. (1 exemplar), tubere-fiică recoltate în octombrie 1959, *A. romanicum* Wol. (2/3 din exemplare), tubere-fiică și *A. tauricum* Wulf. (1/2 exemplare), tubere-fiică, recoltate în lunile iunie—octombrie 1959 ;

● — spoturi intens colorate ;

○ — spoturi foarte slab colorate.

S-ar părea că alcaloidul corespunzător spotului S migrează de la începutul vegetației din tuberele-mamă, concentrîndu-se apoi numai în tuberele-fiică.

Neidentificarea spotului S_2 pe cromatogramele extractelor totale de alcaloizi reprezentate în figura 1 și 2 *b* nu poate duce neapărat la concluzia că exemplarele analizate nu îl conțin. S-ar putea ca alcaloidul corespunzător acestui spot să existe totuși în cantități foarte mici în materialul furnizat de un singur exemplar și care nu puteau fi decelate în condițiile noastre de lucru.

Exemplarele recoltate din specia *A. callibotryon* Rchb., de pe valea Chiliei, și care nu au prezentat pe cromatograme spotul S_2 se aflau într-un cîmp uniform din punctul de vedere al speciei. Exemplarele recoltate din specia *A. romanicum* Wol. de la Pojorîta se aflau într-un cîmp mai puțin uniform, ele fiind înconjurate de exemplare de *A. callibotryon* Rchb. Terenul cu *A. tauricum* Wulf. de la Gura Pietroasei este înconjurat de exemplare de *A. callibotryon Rchb.* și chiar în mijlocul terenului se găsesc exemplare care au flori de *A. callibotryon*, iar frunzele și tulpinile de *A. tauricum*. Aceste exemplare nu reprezintă deci linii pure.

Studii ulterioare vor putea arăta dacă apartenența botanică sau condițiile pedoclimatice determină apariția alcaloidului corespunzător spotului S. Spectrul cromatografic ar putea fi în acest caz un mijloc mai precis de determinare a liniilor pure ale speciilor.

Prezența spotului S pe cromatogramele reprezentate în figura 3, obținute din extractele totale de alcaloizi preparate din cîteva exemplare izolate de *A. tauricum* Wulf., poate duce la discuții similare atunci cînd vom dispune de mai mult material experimental, deoarece alcaloidul corespunzător acestui spot se află în cantități foarte mici, după cum arată mărimea și intensitatea spotului.

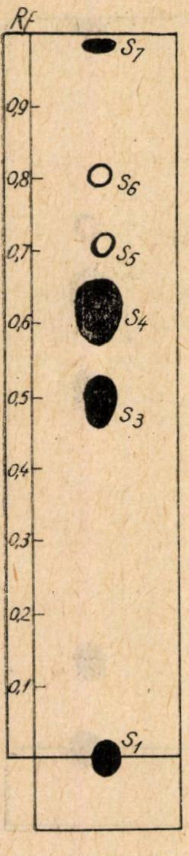


Fig. 3. — Cromatograma tip a unor exemplare de *A. tauricum* Wulf. (frunze) recoltate în luna aprilie 1959 și a unor exemplare de *A. tauricum* Wulf. (tubere-fiică), recoltate în lunile iunie și octombrie 1959.

Din figura 1—3 se constată în mod evident că aconitina apare invariabil în toate organele plantei de-a lungul perioadei de vegetație, ocupînd al treilea loc de la start corespunzător spotului S_3, după cum am mai arătat (1).

Concluzii

Studiul cromatografic al migrării alcaloizilor în unele specii de *Aconitum* a arătat că:

1. Aconitina este prezentă în toate organele plantei de-a lungul perioadei de vegetație la toate exemplarele de *A. callibotryon* Rchb., *A. romanicum* Wol. și de *A. tauricum* Wulf.

2. Spectrul cromatografic al alcaloizilor din diferitele organe a două treimi din exemplarele de *A. romanicum* Wol. și a jumătate din exemplarele de *A. tauricum* Wulf., recoltate din aceeași regiune, este diferit în luna aprilie față de lunile iunie-octombrie, unul dintre alcaloizii corespunzători spotului S_2 migrînd în lunile mai-octombrie din tuberele-mamă în tuberele-fiică.

BIBLIOGRAFIE

1. CONTZ O., GHEORGHIU M., IURACEK AL. — *Farmacia (București)*, nr. 3, 1962.
2. FAUGERAS G., DILLEMANN. — *Ann. Pharm. franc.*, 1960, nr. 8, p. 465—473.

Articol intrat în redacție la 12.IV.1962.

Indicele de clasificare: 615.716.1 : 545.84

РЕЗЮМЕ

С помощью хроматографии на бумаге исследовалась динамика алкалоидов во всех органах растения в течение вегетационного периода для видов *A. callibotryon Rchb.,* *A romanicum Wol.* и *A. tauricum Wulf.*

Авторы выявили наличие алкалоида, мигрирующего весной у некоторых видов из материнских клубней в дочерние, в которых он остается до конца вегетационного периода.

RÉSUMÉ

On a suivi, à l'aide de la chromatographie sur papier, la dynamique des alcaloïdes dans toutes les parties composantes de la plante au cours d'une période de végétation, pour les espèces *A. calliobotryon Rchb., A. romanicum* Wol. et *A. tauricum* Wulf.

Les auteurs ont établi l'existence d'un alcaloïde qui, dans certaines espèces, migre au printemps des tubercules-mères dans les tubercules-filles, dans lesquels il demeure jusqu'à la fin de la période de végétation.

SUMMARY

The dynamics of alkaloids in all plant organs during a period of vegetation was studied in the species *Aconitum callibotryon Rchb., |A. romanicum Wol.* and *A. tauricum Wulf,* by means of chromatography.

The existence of an alkaloid that, in certain species, in spring migrates from mother to daughter tubers where it remains up to end of the period of vegetation, was established.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der Papierchromatographie wurde die Dynamik der Alkaloïde in allen Organen der Pïanze im Verfaufe einer Vegetationsperiode bei den Gattungen *A. Callibotryon Rchb., A. romanicum Wol.* und *A. tauricum Wulf verfolgt.*

Verff. stellten ein Alkaloïd fest, das bei einigen Gattungen im Frühjahr aus den Mutterknollen in die Tochterknollen wandert, in denen es bis ans Ende der Vegetationsperiode verbleibt.

R E F E R A T

TRATAMENTUL TERMIC ŞI STABILITATEA SOLUŢIILOR INJECTABILE, Spergely B. Gyógyszerész, 1962, nr. 1, p. 11

Pornind de la premiza că factorul căldură din timpul sterilizării soluţiilor injectabile nu afectează numai flora microbiană, ci şi stabilitatea acestor preparate, autorul trece în revistă modificările diverse, care pot surveni în timp, ca o consecinţă a sterilizării la temperaturi înalte.

Studiul stabilităţii soluţiilor injectabile a luat, în ultimii ani, un avînt, datorită mijloacelor mai noi de investigaţii, cum ar fi: cromatografia, electroforeza, polarografia etc., care permit decalarea produşilor de degradare a diverselor substanţe.

Experimentările efectuate de către autor în paralel cu fiole de sticlă şi cu tuburi de cuarţ a dus la concluzia că stabilitatea la căldură a soluţiilor injectabile este în funcţie de următorii factori: solventul, substanţa activă, substanţele adjuvante, natura sticlei şi dopurilor de cauciuc în cazul flacoanelor, compoziţia gazelor din soluţie, respectiv din atmosfera fiolei şi concentraţia ionilor de hidrogen.

Modificările care pot surveni în soluţiile injectabile datorită acţiunii căldurii pot fi de natură optică (racemizări, inactivări), procese de hidroliză, oxidări, corodarea sticlei, care se manifestă prin precipitări, coloraţii, suspensii microcristaline sau pierderea activităţii terapeutice fără nici un semn vizibil.

Ţinînd seama de studiile făcute, autorul propune, pentru stabilirea termenului de conservare a soluţiilor injectabile, aplicarea ecuaţiei lui Arrhenius, în funcţie de temperatura folosită şi conchide că în viitor prepararea soluţiilor injectabile se va baza mai mult pe tehnologia preparării aseptice în locul sterilizării la cald.

I. Cruceanu

FARMACIA
Vol. X, nr. 7, anul 1962

Model de dispozitiv pentru determinarea rezistenţei tabletelor

Prof. **C. Popescu**, ing. **C. Pîslăraşu**, farm. **Nadejda Pîslăraşu**
Lucrare efectuată în laboratorul de Farmacie galenică a Facultăţii de farmacie, Bucureşti

Rezistenţa tabletelor la sfărîmare se determină în diferite moduri : prin căderea liberă de la o anumită înălţime pe placă de lemn (1), prin aplicarea unei forţe de apăsare la un dispozitiv cu sistem de pîrghie (2) sau cu dinamometru (3) şi măsurarea forţei în raport cu sarcina de apăsare.

V. D. Evdochimov (3) a imaginat un dispozitiv manual cu sistem de pîrghie şi care acţionează prin multiplicarea forţei de apăsare. Această forţă de apăsare este produsă de o greutate — cursor — care se deplasează pe braţul pîrghiei.

Noi, la fel, am imaginat şi construit un model nou de dispozitiv, care funcţionează pe acelaşi principiu al sistemului de pîrghie (fig. 1).

La construirea acestui dispozitiv am ţinut seama de unele elemente cerute sistemului de pîrghie şi de eficienţa dispozitivului la determinarea rezistenţei tabletelor.

Forţele care acţionează în dispozitiv

Echilibrarea greutăţii proprii a părţilor dispozitivului şi sarcinile care transmit forţe de apăsare în ponson, făcînd astfel posibilă o determinare mai exactă şi evitarea erorilor la calculul forţei de apăsare (fig. 2).

Forţa de frecare f influenţează mişcarea pîrghiei numai în momentul ieşirii din poziţia de echilibru Pe măsură ce se încarcă ponsonul cu sarcină nu avem mişcare efectivă în jurul axului. Mişcarea se produce numai în momentul sfărîmării tabletei, cînd deja sistemul nu mai lucrează.

Forţa de frecare f_1, care se naşte prin deplasarea cursorului de transmisie a forţei, nu influenţează direct sarcina dezvoltată în ponson, fiind orizontală.

Forţa de frecare f_2, care se poate naşte între ponson şi lăcaşul corpului dispozitivului, nu poate influenţa sarcina, pentru că există toleranţe largi la tija ponsonului.

Forţele de frecare, arătate mai sus, forţe care sînt mai mult de ordin teoretic şi localizate la începutul experimentării (măsurării) şi după sfărîmarea tabletei, pot fi reduse, chiar îndepărtate, printr-o uşoară gre-

sare a axului şi a tijei ponsonului şi prin rectificare în caz de uzură a corpului ponsonului. Deci, influenţa frecărilor nu modifică rezultatele.

Singura piesă care apasă direct este ponsonul şi ca forţa de apăsare exercitată de el să fie neglijabilă trebuie să aibă o greutate mică.

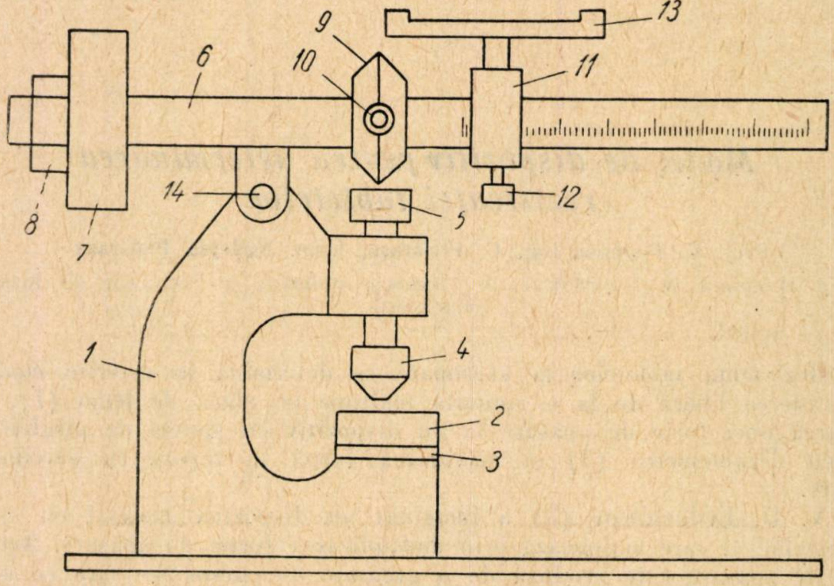


Fig. 1. — Schema dispozitivului.

1 — corpul ; *2* — masa de lucru ; *3* — şaiba de reglare ; *4* — ponson ; *5* — şurubul ponsonului ; *6* — pirghia gradată ; *7* — contragreutate ; *8* — piuliţa de fixare a contragreutăţii ; *9* — inelul de sprijin ; *10* — şurubul de fixare al inelului de sprijin ; *11* — cursorul ; *12* — şurubul de fixare al cursorului ; *13* — talerul pentru greutăţi ; *14* — şurubul (axul) de rotire al pirghiei

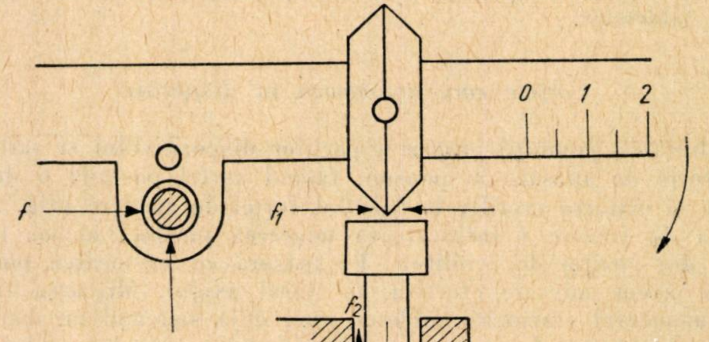


Fig. 2. — Forţele care acţionează în dispozitiv sînt reprezentate prin săgeţi. Forţele f, f_1 şi f_2 sînt forţele de frecare.

Dimensiunile și greutățile pieselor dispozitivului

Brațul pîrghiei este scurt, proporționat cu dimensiunile dispozitivului, gradat și cu posibilități de folosire a greutăților de valori diferite și sprijinirea lor pe talerul fixat la cursor.

Distanța de la axul de rotire la centrul de greutate al cursorului, aflat la punctul zero al gradației este de 5 cm. Distanța de la axul de rotire al pîrghiei la axul ponsonului, la punctul unde forța se transmite prin ponson, este de 2,5 cm.

Pîrghia, pînă la capătul ei, este gradată pe ambele laturi. Pe o latură, scara este gradată în centimetri și pe cealaltă latură din 2,5 în 2,5 cm (fig. 3).

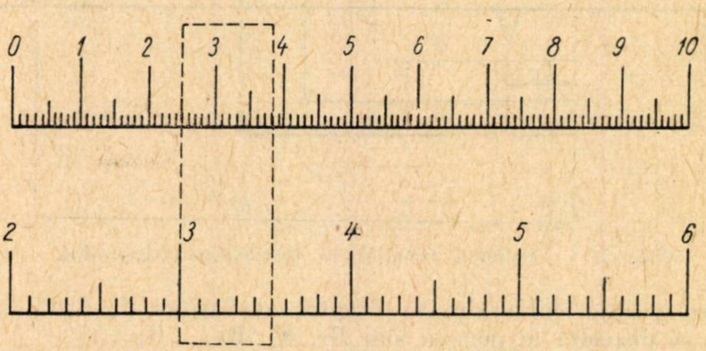


Fig. 3. — Scările gradate pe pîrghie.

Greutățile proprii ale cursorului cu taler și a contragreutății de echilibrare a cursorului sînt de cîte 250 g.

Prin contragreutate, dispozitivul este reglat la poziția de echilibru, la diviziunea zero, cu cursorul și talerul fără greutăți.

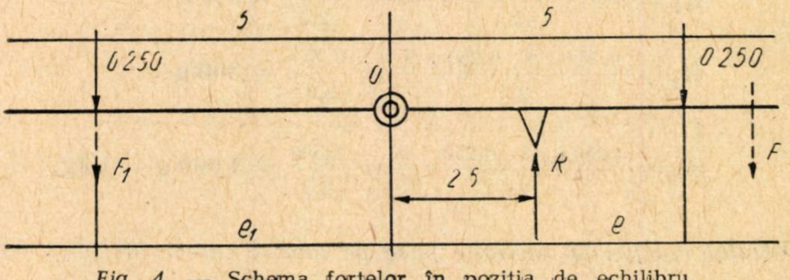


Fig. 4. — Schema forțelor în poziția de echilibru.

Schema forțelor în poziția de echilibru (fig. 4).

F reprezintă greutatea proprie a pieselor din dreapta axului de rotație, aplicată în centrul de greutate al acestora, care se află la distanța convenabilă *e*.

F_1 reprezintă valoarea contragreutății necesară echilibrării, aplicată în centrul de greutate a însăși contragreutății, aflată la distanța convenabilă e_1.

R este forța de apăsare care se dezvoltă în ponson. În situația de echilibru, momentul forțelor față de punctul 0 (axul de rotire al pîrghiei) trebuie să fie egal cu zero, adică :

$$\overbrace{0{,}250 \times 5 - 0{,}250 \times 5}^{0} = \overbrace{R \times 2{,}5}^{0} = 0$$

Calculul reacției la deplasarea cursorului cu talerul și greutățile necesare (fig. 5).

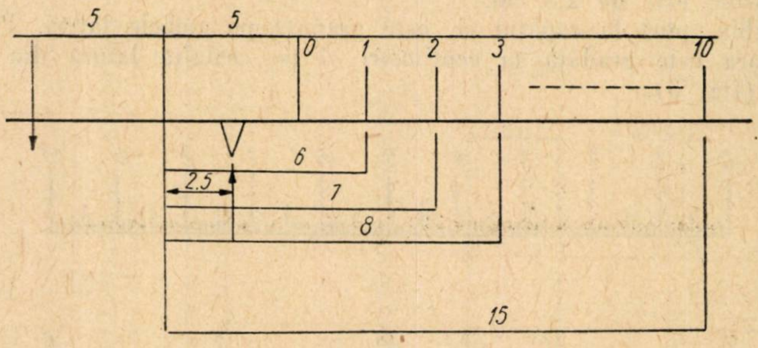


Fig. 5. — Schema reacției la deplasarea cursorului.

Pentru poziția cursorului în dreptul gradațiilor 1, 2, 3 . . . 10, sarcinile care se dezvoltă în ponson sînt R_1, R_2, R_3 . . . R_{10} :

$$R_0 = \frac{0{,}250 \times 5 - 0{,}250 \times 5}{2{,}5} = \frac{0}{2{,}5} = 0\ ;$$

$$R_1 = \frac{0{,}250 \times 6 - 0{,}250 \times 5}{2{,}5} = \frac{0{,}250}{2{,}5} = 100\ \text{g}\ ;$$

$$R_2 = \frac{0{,}250 \times 7 - 0{,}250 \times 5}{2{,}5} = \frac{0{,}500}{2{,}5} = 200\ \text{g}\ ;$$

$$R_3 = \frac{0{,}250 \times 8 - 0{,}250 \times 5}{2{,}5} = \frac{0{,}750}{2{,}5} = 300\ \text{g}\ ;$$

$$\vdots$$

$$R_{10} = \frac{0{,}250 \times 15 - 0{,}250 \times 5}{2{,}5} = \frac{2{,}500}{2{,}5} = 1\,000\ \text{g} = 1\ \text{kg}.$$

Calculul reacției la sarcinile puse pe talerul cursorului (fig. 6).

Forțele de apăsare care se dezvoltă în ponson sînt *R*, R_1, R_2, R_3, R_4. Greutățile așezate pe talerul cursorului, la pozițiile gradațiilor de pe pîrghiile 2, 3, 4, 5, 6 dau valorile P_2, P_3, P_4, P_5, P_6. Pe taler se pot așeza greutăți de 1 kg, 0,5 kg și 0,25 kg, în total maximum 3,5 kg.

$$R \times 2{,}5 = P_2 \times 5 \qquad R = 2P_2$$
$$R_1 \times 2{,}5 = P_3 \times 7{,}5 \qquad R_1 = 3P_3$$
$$R_2 \times 2{,}5 = P_4 \times 10 \qquad R_2 = 4P_4$$
$$R_3 \times 2{,}5 = P_5 \times 12{,}5 \qquad R_3 = 5P_5$$
$$R_4 \times 2{,}5 = P_6 \times 15 \qquad R_4 = 6P_6$$

Suprafaţa de apăsare a ponsonului

Suprafaţa de apăsare a ponsonului este plană, cu suprafaţă activă de 1 mm^2 sau de 50 mm^2 şi nu sferică, ca să se obţină precizie mai mare în rezultate, ele exprimîndu-se pe unitate de suprafaţă în kg/mm^2 sau în kg/mm^2 sau dublînd în kg/cm^2.

Rezultatele vor fi comparabile, fără a indica sarcina printr-o valoare totală.

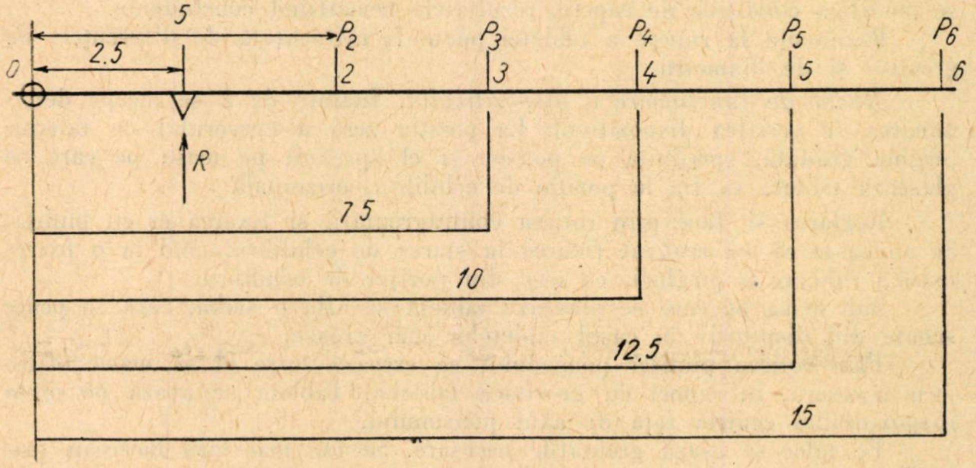


Fig. 6. — Schema reacţiei la sarcinile de pe taler.

O dată cu mărirea sarcinii, la care se va produce sfărîmarea, forţa de apăsare pe suprafaţa tabletei creşte, ponsonul pătrunzînd în tabletă, o sfărîmă.

Rezultatele nu sînt influenţate de diferenţele de diametru ale tabletelor. Suprafaţa pe care se realizează sarcina de apăsare este mică şi plană şi supusă numai solicitărilor verticale.

Există comparabilitate între rezultatele obţinute cu cele două ponsoane de 1 mm^2 şi 50 mm^2. De exemplu, o tabletă care se sfărîmă la greutatea de 2 kg/mm^2 se va sfărîma cu ponsonul cu suprafaţa activă de 50 mm^2 la 100 $kg/50\ mm^2$. Între tablete diferite, dacă, de exemplu, una se sfărîmă la 7,500 kg/mm^2, iar alta la 10 $kg/50\ mm^2$, atunci putem afla în ce raport o tabletă este mai rezistentă decît cealaltă. În exemplul dat $\frac{7{,}500/1}{10/50} = \frac{7{,}5}{0{,}2} = 15$, adică prima tabletă este de 15 ori mai rezistentă decît cea de a doua.

Ponsonul cu suprafaţa activă de 1 mm^2 se utilizează pentru tabletele mai rezistente sau de formă bombată, iar ponsonul cu suprafaţa activă de 50 mm^2 se utilizează pentru tabletele mai puţin rezistente la sfărîmare, afînate. În cazul acestor tablete, ponsonul cu suprafaţa de 1 mm^2 nu ar produce sfărîmarea tabletei, ci s-ar împlînta în ea şi ca urmare s-ar modifica rezultatele.

Masa de lucru a dispozitivului, locul unde se plasează tableta, este de asemenea plană şi nu concavă.

Forța de apăsare verticală se exercită pe centrul tabletei și suprafața sau punctul de sprijin, la tabletele bombate, este pe aceeași linie cu forța de apăsare. Forțele de compresiune sînt mult mai mari, decît forțele de rupere deoarece tabletele rezistă mai mult la compresiune decît la rupere.

În cazul cînd masa de lucru este concavă se produce ruperea tabletei și nu sfărîmarea. În acest caz tableta, în mod teoretic, se reazimă numai pe margine. În timpul determinării rezistenței, la o cît de mică deplasare a punctelor de sprijin ale tabletei, datorită sfărîmării marginilor se modifică condițiile de rupere, rezultatele nemaifiind concludente.

Rezistența la rupere a tabletei poate fi influențată de diferențele de grosime și de diametru.

Modul de funcționare a dispozitivului. Înainte de a se începe determinarea se verifică dispozitivul. La poziția zero a cursorului cu talerul, pîrghia gradată, sprijinită pe ponson și el sprijinit pe masa pe care se plasează tableta să fie în poziție de echilibru, orizontală.

Reglarea se face prin rotirea contragreutății și fixarea ei cu piulița. Se cunoaște că s-a realizat fixarea la starea de echilibru, cînd la o foarte ușoară ridicare a pîrghiei, ea iese din poziția de echilibru.

Sub masa pe care se plasează tableta se află o șaibă, care se poate scoate din dispozitiv în cazul tabletelor mai groase.

Prin rotirea piuliței ponsonului se creează între el și masă înălțimea necesară, în raport cu grosimea tabletei. Tableta se așază pe masa dispozitivului centric față de axul ponsonului.

Pe taler se așază greutățile necesare. Se fac mai întîi încercări preliminare, pînă se ajunge ca pe taler să se pună greutățile corespunzătoare, sub presiunea cărora tableta se sfărîmă. Încercările nu se repetă pe aceeași tabletă, deoarece prin variație de compresiune repetată se poate influența structura tabletei — starea ei de agregare — mai înainte ca ea să se sfărîme și atunci nu se mai obțin rezultate concludente.

Calcularea rezistenței. Valoarea în kg/mm² se deduce din formula :

$$R_c \times 2{,}5 = P \times (n \times 2{,}5) + 0{,}250 \times (n \times 2{,}5) - (c \times 5) \text{ sau}$$

$$R_0 = \frac{(P + 0{,}250) \times (n \times 2{,}5) - (c \times 5)}{2{,}5} \text{ în care :}$$

P = valoare în kg a greutății de pe taler ; n = cifra marcată de cursor pe latura pîrghiei gradată din 2,5 în 2,5 cm (2 . . . 6) în momentul sfărîmării tabletei ; c = valoarea în grame a contragreutății (0,250 kg) ; R_0 = valoarea sarcinii transmisă prin ponson, pentru sfărîmarea tabletei ; $R_0 \times 2{,}5$ = momentul forței dezvoltată în ponson, față de punctul de rotire al axului pîrghiei (2,5 = lungimea brațului pîrghiei de la axul ponsonului și pînă la punctul de rotire al pîrghiei) ; $n \times 2{,}5$ = distanța în centimetri de la centrul de greutate a cursorului cu talerul și axul de rotire a pîrghiei; $c \times 5$ = momentul la starea de echilibru, cînd cursorul se află la poziția zero (5 = lungimea pîrghiei de la axul de rotire a ei și punctul zero — starea de echilibru).

Exemplu numeric : o tabletă se sfărîmă cu greutatea de 2 kg (= P), iar cursorul se află în dreptul diviziunii 4 pe scara gradată din 2,5 în 2,5 cm (= n) și în dreptul diviziunii 5 pe scara gradată în centimetri

(fig. 7). Introducînd în formula de mai sus cifrele din exemplul dat se obține:

$$\frac{(2 + 0{,}250) \times (4 \times 2{,}5) - (0{,}250 \times 5)}{2{,}5} = 8{,}500 \text{ kg/mm}^2.$$

Pentru simplificarea calculului și aflarea rezultatului, în cazul oricărei determinări, se face produsul dintre valoarea greutăților de pe taler cu cifra citită pe scara gradată din 2,5 în 2,5 cm (în dreptul căreia se află cursorul) și se obține sarcina în kg, la care se adaugă valoarea în grame

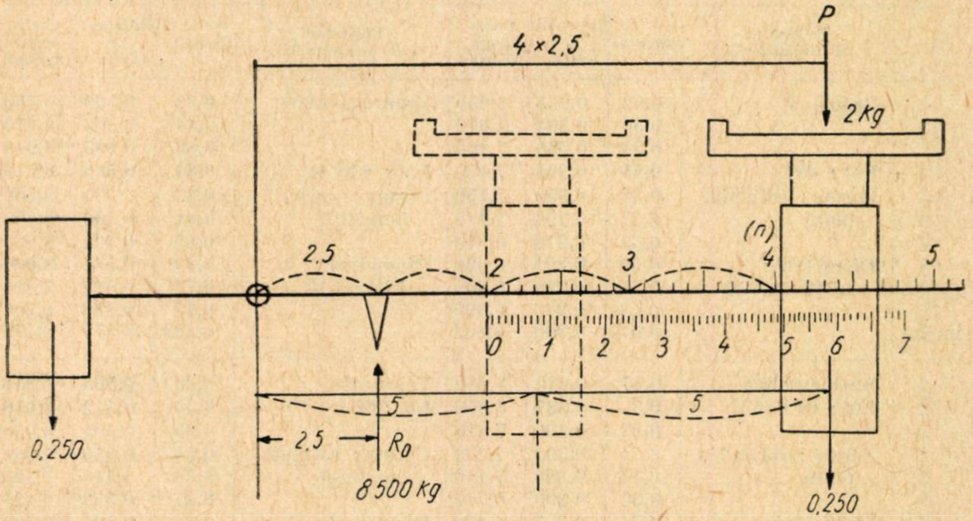


Fig. 7. — Schema în exemplul dat.

corespunzătoare cifrei indicate pe scara gradată în centimetri, fiecare centimetru reprezentînd 100 g. În exemplul dat mai sus: $2 \times 4 = 8$ kg și 5 cm = 500 g, deci rezultatul este 8,500 kg/mm^2.

Gradul de precizie al măsurătorilor. Măsurătorile pot fi influențate de frecările la axul de rotire a pîrghiei, la șurubul ponsonului cu corpul suportului. Din cauza acestor frecări, erorile încă nu pot fi determinate cu precizie, însă practic ele sînt de ordinul gramelor — pînă la 10 g — așa încît pot fi socotite neglijabile. Aceste erori se compensează de greutatea proprie a șurubului și ponsonului.

Erori se pot face în cursul manevrării dispozitivului. Primul model de dispozitiv realizat necesită o manevrare manuală. Prin deplasarea manuală a cursorului se pot naște noi forțe, care se transmit sistemului și ca urmare să crească valorile erorilor. Din această cauză, operatorul trebuie să facă cîteva probe preliminare, pînă ce capătă îndemînare; astfel se poate determina ușor și corect momentul sfărîmării tabletei.

Din timp în timp se verifică poziția inelului de sprijin, ca el să fie la distanța de 2,5 cm de axul de rotire a pîrghiei.

În eventualitatea că suprafața activă a ponsonului a suferit coroziuni, ea se șlefuiește.

Dispozitivul permite o utilizare largă, pentru orice fel de tablete — indiferent de formă, diametru și grosime — cu el putîndu-se determina rezistența la sfărîmare pînă la 22 kg/mm^2, cu sensibilitate de ± 10 g.

Dispozitivul poate fi perfecționat. În cazul fabricării lui în serie, ca să se înlăture deplasarea manuală a cursorului se poate fixa la el un pinion dințat (greutatea lui urmînd să fie compensată), care prin răsucirea lui pe pîrghie, și ea dințată (fig. 8), deplasează cursorul uniform și foarte lent. Această îmbunătățire vine în favoarea rezultatelor.

Încercări cu dispozitivul realizat. Cu tablete fabricate de industria noastră, tablete de formă rotundă, plată sau bombată, de grosimi și diametre diferite, s-au făcut determinările consemnate în tabelul I.

Tabelul I

Nr.	Preparatul și caracteristici	Greutate	Înălțime la centru	Rezistența kg/mm²	Preparatul și caracteristici	Greutate	Înălțime la centru	Rezistența kg/mm²
1	Bromoval	0,52	0,265	8,050	Vitamina C200	0,83	0,569	10,750
2		0,56	0,304	7,600		0,84	0,588	8,970
3		0,58	0,350	7,400		0,86	0,595	8,940
4	Lot : 680	0,55	0,295	7,150	Lot : 840/41	0,84	0,580	8,610
5	Forma : rotundă,	0,58	0,350	7,150	Forma : puțin	0,83	0,574	8,500
6	plată	0,57	0,293	7,140	bombată	0,81	0,566	8,400
7		0,53	0,278	6,810		0,85	0,604	8,050
8	Diametrul :	0,56	0,291	6,020	Diametrul :	0,83	0,586	8,000
9	1,318—1,326	0,56	0,290	5,800	1,21—1,23	0,77	0,567	7,810
10		0,53	0,280	5,800		0,77	0,559	6,700
media		0,544	0,300	6,892		0,823	0,578	8,473
1	Antinevralgic	0,57	0,410	8,050	Tebemicin	0,36	0,505	8,500
2	Lot : 649/50	0,56	0,387	8,050	Lot : 954	0,36	0,512	8,050
3		0,53	0,400	7,820		0,35	0,505	8,050
4	Forma : rotundă,	0,54	0,395	7,370	Forma : rotundă,	0,35	0,513	7,380
5	plată	0,54	0,389	7,140	bombată	0,36	0,518	7,360
6		0,54	0,390	6,700		0,37	0,553	6,925
7	Diametrul :	0,54	0,375	6,470	Diametrul :	0,38	0,535	6,700
8	1,206—1,220 cm	0,54	0,382	6,020	0,905—0,910	0,37	0,530	6,700
9		0,54	0,400	5,130		0,35	0,515	6,480
10		0,53	0,398	4,910		0,38	0,568	4,000
media		0,543	0,392	6,766		0,363	0,525	7,014
1	Vitamina B_1	0,26	0,310	8,500	Iodura de potasiu	0,11	0,273	8,050
2	Lot : 803	0,26	0,316	7,820		0,11	0,256	7,150
3		0,25	0,305	7,150	Lot : 731	0,11	0,281	6,700
4	Forma : rotundă,	0,24	0,303	7,150	Forma : plată	0,11	0,261	6,700
5	plată	0,27	0,328	6,930	sau puțin bom-	0,10	0,253	6,030
6		0,26	0,324	6,920	bată	0,11	0,270	5,800
7	Diametrul :	0,26	0,324	6,830	Diametrul :	0,11	0,292	4,900
8	0,915—0,924 cm	0,25	0,314	5,800	0,595—0,604 cm	0,12	0,291	4,000
9		0,23	0,300	5,115		0,11	0,275	4,000
10		0,23	0,304	4,000		0,11	0,270	4,000
media		0,25	0,313	6,621		0,11	0,272	5,733
1	Pangastrin	1,04	0,345	peste 22,000	Antinevralgic/s	0,56	0,695	20,000
2		1,06	0,353	„		0,55	0,670	16,350
3	Lot : 763	1,03	0,342	„	Lot 23 369	0,56	0,725	15,750
4	Forma : rotundă,	1,01	0,340	„	Forma : rotundă,	0,55	0,665	15 750
5	plată	1,04	0,345	„	plată	0,53	0,635	15 750
6		1,06	0,355	21,620		0,58	0,705	15 100
7	Diametrul :	1,03	0,340	21,240	Diametrul :	0,55	0,655	15 100
8	1,500—1,517 cm	1,09	0,365	20,920	0,910—0,912 cm	0,57	0,660	13,800
9		1,06	0,356	18,240		0,55	0,652	13,740
10		1,08	0,390	10,740		0,56	0,690	12,000
media		1,05	0,353	—		0,556	0,675	15,330

Determinările n-au urmărit controlul tabletelor, ci cu ajutorul lor s-a verificat aplicabilitatea și funcționabilitatea dispozitivului.

În cursul acestor determinări s-a constatat că dispozitivul se mînuiește ușor și că momentul sfărîmării este bine precizat.

Limitele între care se produce sfărîmarea sînt destul de largi, ceea ce denotă că dispozitivul poate fi aplicat pentru sortimente de tablete fabricate de industria noastră.

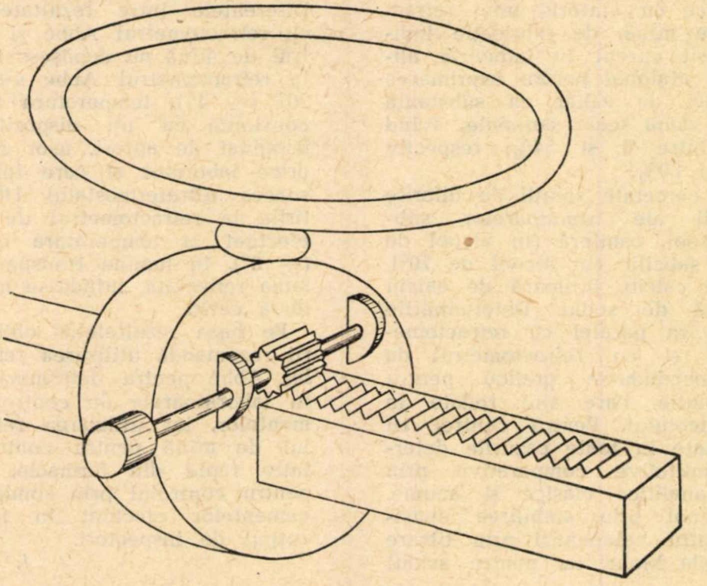


Fig. 8. — Schema dispozitivului perfecționat.

De pe urma încercărilor făcute, totuși se poate spune că rezistența variază între limite mai restrînse sau mai largi, chiar la tablete din același lot de fabricație. Explicația poate fi căutată în proprietățile fizice ale componentelor — substanțe active și excipienți — omogenitatea amestecului supus comprimării, forța și uniformitatea procesului comprimării determinate de dereglarea mașinii, raportul dintre intensitatea de sfărîmare și gradul de presare, proprietățile mecanice, atracția și coeziunea dintre particule, durata conservării, umiditatea, temperatura. Către elucidarea acestor date urmează să se îndrepte cercetările.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Farmacopeea Romînă, ediția a VII-a, Ed. medicală, București, 1956, p. 176.
2. *** — Prospect „Erweka", tip TBT, Frankfurt am Main.
3. EVDOCHIMOV V. D. — *Apt Delo*, 1961, nr. 1, p. 52—54.
4. BANÓ TIBOR — *Gyógyszerész*, 1961, nr. 12, p. 454—455.

Articol intrat în redacție la 15.IV.1962.

Indicele de clasificare: 615.412.5—012 : 615.47

R E F E R A T

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A UNOR PREPARATE MEDICAMENTOASE CU AJUTORUL REFRACTOMETRULUI, **F. Szigetváry, D. Küttel** — Gyógyszerész, nr. 2, p. 51

Autorii au efectuat determinări refractometrice cu ajutorul unui refractometru de mînă, de fabricație indigenă, folosit curent în industria alimentară și etalonul pentru exprimarea concentrației de zahăr ca substanță uscată, cu două scale șanjabile, avînd diviziuni între 0 și 54%, respectiv între 50 și 80%.

Au fost cercetate soluții de diferite concentrații ale următoarelor substanțe: alcool, camforă (în alcool de 70°), acid salicilic (în alcool de 70°), clorură de calciu, bromură de calciu și bromură de sodiu. Determinările s-au făcut în paralel cu refractometrul Abbé și cu refractometrul de mînă, întocmindu-se grafice pentru fiecare soluție, care sînt redate în cadrul articolului. Pentru control au fost efectuate în toate cazurile determinări cantitative comparative prin metodele analitice clasice și anume, pentru alcool prin stabilirea densităților, pentru halogenuri prin titrare după metoda Mohr, iar pentru acidul salicilic alcalimetric. Pentru camforă s-a considerat ca bază cantitatea luată în lucru. Rezultatele găsite de autori, arată că pînă la o anumită concentrație, curba înregistrează o linie dreaptă, ceea ce denotă proporționalitatea între concentrație și refracție. Diferențele între rezultatele obținute cu refractometrul Abbé și refractometrul de mînă nu depășesc 1%. Cetirile la refractometrul Abbé s-au făcut la 20° (± 1°), temperatura fiind ținută constantă cu un dispozitiv special, imaginat de autori, ușor realizabil în orice laborator și care înlocuește cu succes ultratermostatul Höppler. Cetirile la refractometrul de mînă s-au efectuat la temperatura camerei 20° (± 3°), în lumina transparentă și lumina reflectată, luîndu-se media dintre două cetiri.

Pe baza rezultatelor obținute, autorii recomandă utilizarea refractometrului Abbé pentru determinări în serie în laboratoarele de controlul medicamentelor, iar utilizarea refractometrului de mînă pentru controlul orientativ rapid din farmacie, precum și pentru controlul prin sondaj al medicamentelor efectuat în farmacii de corpul de inspectori.

I. Cruceanu

FARMACIA
Vol. X, nr. 7, anul 1962

Prepararea soluţiei injectabile de novocaină la nivelul farmaciei Spitalului Baia-Mare

Farm. **Gh. Dăianu**, farm. **Eva Bzduch**, farm. **Stela Manu**, farm. **Georgeta Frăţilă**, chim. **Sara Fischer**, chim. **M. Farcaş**

Novocaina este cel mai întrebuinţat dintre medicamentele anestezice locale. Ca anestezic de suprafaţă este de 7 ori mai slabă decît cocaina, dar tot de atîtea ori mai puţin toxică. Ea este însă superioară cocainei ca anestezic de profunzime.

Novocaina este mai larg întrebuinţată în spitale ca anestezic de infiltraţie, intravenos şi rahianestezic.

Concentraţia soluţiilor apoase injectabile variază după timpul anesteziei, de la 0,5 la 8%.

În timp ce industria prepară fiole de 2 ml în concentraţie de 2, 4, 8% sau în concentraţie de 1% în fiole de 20 ml, serviciile de chirurgie, care utilizează la o singură operaţie 100—500 ml de soluţii de novocaină 0,5—1%, solicită cantităţi apreciabile din această soluţie.

Astfel, farmacia Spitalului Baia-Mare a preparat în interval de 2 ani 1 373 kg soluţii injectabile de novocaină 0,5—1%, ambalată în 3 277 de flacoane.

Pentru uzul serviciului de chirurgie, soluţia de novocaină preparată la nivelul farmaciei, în special în sticle cu dop rodat sau flacoane tip sînge, de capacitate de 250—500 ml, trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

— să fie izotonică;

— să fie un pH acceptabil, 3,5—5;

— să fie sterilă;

— să fie conservabilă cel puţin 10—15 zile spre a putea fi preparată anticipat, livrată imediat la nevoie şi să nu se perimeze în secţie;

— să nu-şi piardă din puterea anestezică în timpul acestei durate de conservare.

Deşi novocaina injectabilă preparată la nivelul farmaciei de spital, în cantităţile şi concentraţiile indicate, are o frecvenţă de utilizare zilnică, farmacistul practician se găseşte în derută atunci cînd este pus în situaţia de a o prepara, datorită faptului că majoritatea farmacopeelor nu dau formule de preparare susceptibile de a fi aplicate la nivelul farmaciei. În plus, literatura de specialitate nu este de acord cu fenomenul de alterare şi cu intensitatea lui, datorită temperaturii utilizată la sterilizare.

Farmacopeea romînă, ediţia a VII-a, nu prevede nici o formulă pentru prepararea soluţiei injectabile de novocaină.

C. Popescu, în caietul de lucrări practice din anul 1955, indică ca formulă de preparare pentru fiolele de novocaină :

Novocaină clorhidrică	20—40—80 g
Acid clorhidric N/10	9 ml
Apă distilată pentru injecții	1 000 ml.

Soluția să se prepare de preferință în baloane în care s-a produs azot, să se înfioleze repede sub gaz inert, pentru a împiedica oxidarea novocainei și să se sterilizeze la 100°, timp de 30 de minute, întrebuințîndu-se ca stabilizant bisulfatul de sodiu.

Farmacopeea Helvetică ediția a V-a, Farmacopeea U.S.A. ediția a IX-a și Farmacopeea Italiană ediția a VI-a nu prevăd nici o formulă pentru soluția injectabilă de novocaină.

În general, în țările capitaliste, ea constituie un secret de fabricație.

Farmacopeea Maghiară, ediția a V-a, la p. 282—283, dă o formulă pentru prepararea soluției de novocaină 2 și 4%.

În 800 ml apă, *pro injectione* se adaugă 8 ml acid clorhidric N/10. Această soluție se amestecă cu o soluție de 20—40 g novocaină clorhidrică și cantitatea corespunzătoare de clorură de sodiu pentru izotonizare, dizolvată în apă *pro injectione*. După amestecare se completează la 1 000 ml și se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

În realitate, la nivelul farmaciilor se prepară de multe ori și soluție neizotonică (Spitalul Satu-Mare și Sighet) și uneori soluția se îngălbenește la sterilizare, probabil ca urmare a tehnicii folosite.

În cazul dopurilor neperfect rodate, soluția poate fi invadată după cîteva zile de microorganisme, ceea ce face ca soluția să nu poată fi utilizată un timp mai îndelungat.

Accidentele provocate cu 6—8 ani în urmă, de unele serii de fiole de novocaină, precum și abținerea farmacopeelor, inclusiv cea romînă, de a da o formulă oficială pentru acest produs, a creat o stare de dezorientare în sînul farmaciștilor practicieni, cu atît mai mult, cu cît în diversele articole publicate în reviste și tratate de specialitate, sînt controversate intensitatea fenomenului de alterare a novocainei sub influența căldurii, ca și natura descompunerilor posibile.

Astfel, farmaciștii Goterberm și Crișan și chimistul Popovici, într-un articol publicat în revista *Farmacia* nr. 8/1960, sînt de părere că alterarea soluției de novocaină se produce prin încălzire și deci în timpul sterilizării prin căldură. Se preconizează prepararea ei prin filtrarea unei soluții-mame concentrate, prin filtre G4 și amestecarea în condiții aseptice cu o soluție sterilă și izotonică de clorură de sodiu.

A. Opari și Cl. Brăileanu, în Îndreptarul practic pentru prepararea formulelor farmaceutice, indică o formulă asemănătoare cu cea dată de Popescu, adăugînd că se poate utiliza ca stabilizanți, bisulfitul de sodiu, acidul benzoic, sulfitul de sodiu, metabisulfitul și hiposulfitul de sodiu. Autorul indică că indiferent de operația de sterilizare aplicată, pH coboară de la 5,4 la 4,5.

Farmaciștii Stanciu, Opari, Izbășescu și Beral, în revista *Farmacia* nr. 3/1958, susțin că sterilizarea și conservarea soluțiilor de novocaină sînt destul de dificile. Sub influența aerului și alcalinității sticlei, novocaina se oxidează, se inactivează și soluția se colorează.

Prin sterilizare, pH soluției devine mai acid în caz că nu s-a adăugat în prealabil un acid. Cînd pH inițial este acid, această modificare este mai puțin pronunțată. Soluțiile acide cu pH 4,2 prezintă după ei o inactivare de circa 2% după un an și 5% după 5 ani.

Pentru sterilizare propune adăugarea de acid benzoic, bisulfit de sodiu, pirosulfit și hipofosfit de sodiu etc.

D. Ștefănescu și colaboratorii, în revista *Farmacia* nr. 3/1956, arată că unii cercetători caută să atribuie toxicitatea soluțiilor de novocaină produselor rezultate din unele reacții chimice, care ar avea loc în aceste soluții, atît în timpul sterilizării, cît și ulterior acestei operații. Autorii susțin fenomenul hidrolizei novocainei în mediul apos, chiar la temperatura obișnuită.

Există în general concepții diferite în domeniul preparării soluției injectabile de novocaină, ca urmare a unor teze contradictorii.

Unii autori susțin că substanța este absolut termolabilă și că nu se admite nici o încălzire pentru sterilizare, urmînd ca aceasta să se facă numai aseptic, în timp ce alți autori susțin că este termostabilă și că se poate steriliza la cald în anumite condiții.

Există însă divergențe serioase asupra temperaturii și timpului de sterilizare, ca și asupra naturii descompunerii, oxidare, hidroliză etc. De asemenea există controverse asupra faptului dacă culoarea soluției indică sau nu o descompunere, dacă soluția colorată este sau nu nocivă și dacă ca efect al colorației se micșorează sau nu acțiunea anestezică.

După unii autori, pH nu influențează sau influențează defavorabil prevenirea descompunerii.

După alți autori, un pH slab acid previne hidroliza alcalină și face mai rezistentă soluția față de acțiunea căldurii.

Unii autori susțin ca acidularea să se facă cu acid clorhidric, în prezența antioxidanților, în timp ce alții sînt contra folosirii lor.

În general, cei mai mulți autori susțin că cea mai mare stabilitate a soluțiilor de novocaină se obține la un pH 3—4.

Pe un farmacist practician îl interesează toate aceste constatări și rezultate obținute de cercetători, însă trebuie să se orienteze just, în funcție de posibilitățile actuale.

Farmacistul practician trebuie să aleagă acele procedee care au fost verificate de practică, dacă se poate, în mai multe țări și care au fost oficializate.

Dacă am accepta toate părerile contradictorii exprimate în literatură asupra soluției injectabile de novocaină și am merge pe linia exigenței științifice maxime, atunci farmacistul practician nu ar mai prepara nici un flacon de novocaină.

Situația actuală ne impune prepararea soluției de novocaină pentru uzul serviciilor de chirurgie, folosită în anestezie locală sau pentru administrarea intravenoasă.

Specificul condițiilor de muncă actualmente existente în farmaciile de spital este lipsa filtrelor G4 și G5 și a aparaturii care să permită o preparare fără intermediul căldurii.

De asemenea, specificul preparării la nivelul farmaciei de spital este o administrare la un termen nu prea îndelungat și folosirea unor recipiente de ambalaj, care cedează alcalinitatea din sticlă la fierbere și care deci favorizează descompunerea novocainei.

Din toate metodele de preparare găsite în literatură am găsit mai juste și aplicabile în farmacie cele prevăzute de farmacopeea sovietică, ediția a VIII-a și maghiară, ediția a V-a, care sînt asemănătoare.

De altfel, bazați pe cele două farmacopei, farmaciștii Szanto, Crețu și Constantinescu din Cluj, în broșura „Prepararea medicamentelor injectabile la nivelul farmaciilor" dau următoarea formulă :

Novocaină clorhidrică	0,5—1%
Natriu clorat	8,1—6,9 g
Apă distilată *ad*	1 000 ml.

Adăugarea de acid clorhidric N/10,8 ml/litru, plus 0,5 g nipagin, face ca soluția să fie mai stabilă, asigurînd și protecția ei bacteriostatică. Autorii indică ca termen de valabilitate 10—15 zile, iar sterilizarea să se facă la 120°, timp de 20 de minute sau la 100°, de două ori cîte 30 de minute.

În farmacia Spitalului Baia-Mare ne-am fixat asupra acestei formule, pentru considerentul că toate celelalte formule erau aplicabile soluției de novocaină destinată înfiolării, pentru faptul că la ora actuală nu există posibilități de a se aplica metoda preparării aseptice și mai ales pentru considerentul că adaosul de nipagin asigură protecția bacteriostatică a soluției, în condiția unor dopuri care nu asigură o închidere perfect etanșă a flacoanelor.

Preparînd la început soluția de novocaină 0,5—1% izotonizată cu clorură de sodiu, dar fără adăugarea de acid clorhidric N/10 și nipagin, la sterilizarea la 120° am avut, uneori, cazuri de îngălbenire a soluției preparate.

Utilizînd ulterior varianta cu adăugarea de acid clorhidric și nipagin și aplicînd sterilizarea de 2 ori la 100°, cîte 30 de minute, nu am mai avut nici un caz de îngălbenire a soluțiilor, atît datorită adăugării acidului clorhidric, cît și faptului că după unii autori, nipaginul ar avea și acțiune antioxidantă.

Am crezut nimerit că dintre toate substanțele antioxidante este mai preferabil nipaginul, care asigură și protecția bacteriostatică a soluției. Buletinele de analiză ale laboratorului Spitalului Baia-Mare arată că soluția preparată cu nipagin rămîne sterilă și după un an, ceea ce ne-a dus la prelungirea datei de valabilitate la 30 de zile, fără ca în acest interval să se constate alterări organoleptice sau micșorarea puterii anestezice a soluției de novocaină.

Pentru a stabili dacă soluția de novocaină preparată în farmacia spitalului se încadrează în limitele de pH indicate de literatura de specialitate și cum influențează alcalinitatea flacoanelor folosite acest pH, precum și influența tipului de sterilizare asupra variației pH, am făcut o serie de determinări cu ajutorul ionometrului, asupra unor soluții preparate în diverse condiții.

Rezultatele obținute sînt indicate în tabelul I.

Examinînd rezultatele obținute se constată următoarele :

1. Plecînd de la apa distilată cu pH 6,5 și fierbînd-o timp de 60 de minute în baloane noi nedezalcalinizate se constată o creștere a pH la 9,53, deci cu circa 3 u. Fierbînd apa distilată cu același pH în sticle dezalcalinizate se constată o creștere a pH de la 6,5 la 8,55—9,06, deci de circa 2—2,5 u.

Tabelul I

Nr. crt.	Felul soluției	Flaconul folosit	Timp de sterilizare	Temperatura de sterilizare	pH obținut
1	Apă distilată folosită	—	—	—	6,5
2	Apă distilată de pH 6,5	Sticlă nouă	60 de minute	160°	9,53
3	Apă distilată de pH 6,5 cu acid clorhidric N/10, 8 ml/1 000 ml	—	—	—	3,17
4	Apă distilată de pH 6,5	Sticlă veche	60 de minute	100°	8,56—9,06
5	Soluție novocaină 1 % în apă cu pH 6,5	—	—	—	5,55
6	Soluție novocaină 1 % în apă cu pH 6,5	Sticlă veche	60 de minute	100°	4,67—4,7
7	Soluție novocaină 1 % în apă cu pH 6,5	Sticlă veche	30 de minute	100°	4,82
8	Novocaină 1 % plus acid clorhidric N/10 8 ml/1 000 ml în apă de pH 6,5	—	—	—	3,76
9	Novocaină 1 % plus acid clorhidric N/10, 8 ml/1 000 ml în apă de pH 6,5	Sticlă veche	60 de minute	100°	3,78
10	Novocaină 1 % plus acid clorhidric N/10, 8 ml/1 000 ml în apă de pH 6,5	Sticlă veche	30 de minute	100°	3,78
11	Novocaină 1 % plus acid clorhidric N/10, 8 ml/1 000 ml plus nipagin 0,5 g plus clorură de sodiu 7,1 g	—	—	—	3,84
12	Novocaină 1 % plus acid clorhidric N/10, 8 ml/1 000 ml plus nipagin 0,5 g plus clorură de sodiu 7,1 g	Sticlă veche	60 de minute	100°	3,87—3,90
13	Novocaină 1 % plus acid clorhidric N/10, 8 ml/1 000 ml plus nipagin 0,5 g plus clorură de sodiu 7,1 g	Sticlă veche	30 de minute	100°	3,92

Concluzia care o tragem este aceea că dacă nu se adaugă acid clorhidric la soluția de novocaină, alcalinitatea cedată de sticlă va duce în mod sigur la descompunerea novocainei.

2. Conform datelor din literatură, deși soluția de novocaină hidrolizează acid, totuși, prin adăugarea la această soluție de acid clorhidric, obținem un pH mai ridicat decît al apei distilate cu adaos de acid clorhidric fără novocaină. Astfel, apa distilată cu 8 ml acid clorhidric N/10 are un pH de 3,17, în timp ce aceeași apă distilată cu acid clorhidric și novocaină 1% are un pH de 3,78.

3. Soluția de novocaină 1%, preparată cu apă distilată. cu pH 6,5, are un pH de 5,55.

Aceeași soluție sterilizată timp de 60 de minute, la 100°, capătă un pH de 4,67—4,70 și sterilizată numai 30 de minute un pH de 4,82.

4. Dacă la soluția de novocaină 1% se adaugă acid clorhidric N/10 și se sterilizează timp de 60 de minute, pH coboară la 3,78, deci în concordanță cu cele afirmate de farmacistul Brăileanu. Aceeași soluție sterilizată, timp de 30 de minute, coboară la același pH de 3,78.

5. Preparînd soluția de novocaină 1% cu acid clorhidric N/10 și nipagin și izotonizată cu clorură de sodiu, deci conform formulei utilizate

în farmacia Spitalului Baia-Mare, soluția are un pH de 3,84. Prin sterilizare la 100°, timp de 60 de minute, pH devine 3,87—3,90, iar timp de 30 de minute pH devine 3,92.

La toate determinările am folosit același tip de sticle STAS, dezalcalinizate prin 2 sterilizări anterioare spre a avea rezultate comparative.

6. Soluția preparată în farmacia spitalului ca și soluția preparată fără nipagin, dar cu adaos de 8 ml acid clorhidric N/10 la litru, își păstrează același pH dacă sterilizarea se face la 100°, timp de 30 de minute sau 60 de minute.

7. Soluția preparată în farmacia spitalului se încadrează în limitele de pH, care asigură conservabilitatea ei.

În concluzie credem că formula indicată de Szanto, Constantinescu și Crețu și inspirată din farmacopeea sovietică și ungară este aplicabilă la nivelul farmaciilor și propunem introducerea ei în Farmacopeea Romînă, ediția a VIII-a.

Articol intrat în redacție la 25.IV.1962.

Indicele de clasificare: 615.781.63—014.172

FARMACIA
Vol. X, nr. 7, anul 1962

Contribuţii la studiul metodologiei de control a ceaiurilor medicinale

Elena Ioachimescu, R. Zitti, V. Ionescu
Lucrare executată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Se cunoaşte importanţa terapeutică a ceaiurilor medicinale, care sînt amestecuri în anumite proporţii de organe de plante cu efecte sinergice. Astfel de ceaiuri sînt folosite de multă vreme în terapeutica universală.

Deşi ţara noastră este una dintre ţările cu cele mai numeroase specii medicinale, totuşi, ceaiurile indigene s-au bucurat în trecut de o întrebuinţare limitată, dîndu-se precădere celor din import, de cele mai multe ori preparate cu plante exportate de noi.

O dată cu preluarea de către stat a problemei medicamentului, deci şi a plantelor medicinale, Ministerul Sănătăţii şi Prevederilor Sociale, prin fostul I.C.S. Plafar a iniţiat prepararea unei serii de ceaiuri medicinale, care după o prealabilă experimentare clinică şi apoi aprobarea fostului Sfat medical ştiinţific au fost date în consum

Institutul nostru, căruia îi revine sarcina îmbunătăţirii calităţii medicamentului printr-un control adecvat şi riguros ştiinţific, a pus în ultimul timp un accent deosebit şi pe metodologia de control a ceaiurilor medicinale, deoarece criteriile de apreciere a valorii acestor ceaiuri erau incomplete şi anume se limita la controlul caracterelor organoleptice.

În acest scop am luat în studiu elaborarea metodologiei de control pentru ceaiurile medicinale: hepatic nr. 2, diuretic nr. 2, laxativ nr. 2 şi laxativ antihemoroidal, cu o largă întrebuinţare terapeutică.

Ţinînd seama că valoarea medicamentoasă a ceaiurilor este în funcţie de calitatea şi cantitatea componentelor, metodologia de control a acestor produse trebuie să se axeze pe:

a) controlul materiilor prime;

b) identificarea componentelor produsului şi determinarea cantitativă a componentelor;

c) determinarea principiilor active ale principalelor componente cu acţiune terapeutică bine stabilită;

d) determinarea umidităţii.

1. *Controlul materiilor prime.* Se ştie că materia primă destinată preparării produselor medicamentoase finite este analizată la recepţie, în cazul cînd provine din import, la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, iar cea indigenă, de la caz la caz, tot

de către I.C.S.M.C.F. şi de laboratorul întreprinderii respective, care o prelucrează.

Într-adevăr, toate drogurile vegetale, care servesc la obţinerea diverselor ceaiuri medicinale, sînt în prealabil analizate în bună parte de Institut şi unele de Laboratorul I.P.M. Bucureşti, singura întreprindere din ţară care prepară ceaiurile medicinale.

Acest control se efectuează conform condiţiilor de calitate prevăzute în Farmacopeea Romînă, ediţia a VII-a, iar pentru cele care nu figurează în Farmacopeea Romînă, ediţia a VII-a, conform condiţiilor din STAS-urile respective, Norma Internă M.S. 651—52 sau eventual Farmacopeea Romînă ediţia a VI-a.

Materiile prime, care intră în compoziţia ceaiurilor luate în studiu, sînt următoarele :

Pentru ceaiul hepatic nr. 2, formula este cea de mai jos :

Cortex frangulae	1,5 p
Flores millefolii	1,0 p
Folium menthae	0,5 p
Fructus cynosbati	1,0 p
Herba agrimoniae	0,5 p
Herba chelidonii	1,5 p
Herba convolvuli	1,0 p
Radix taraxaci	1,0 p
Herba hyperici	1,5 p
Stigmata maydis	0,5 p

Ceaiul diuretic nr. 2 are următoarea formulă :

Flores cyani	0,5 p
Folium batulae	2,5 p
Folium vitis ideae	1,0 p
Herba equiseti	1,5 p
Radix ononidis	1,0 p
Rhizoma graminis	1,5 p
Semen cynosbati	1,0 p
Stigmata maydis	1,0 p

La ceaiul laxativ nr. 2, formula este :

Cortex frangulae	5,0 p
Folium melissae	1,0 p
Herba convolvuli	3,0 p
Radix liquiritiae	1,0 p

Ceaiul laxativ antihemoroidal are formula de mai jos :

Flores millefolii	4,0 p
Cortex frangulae	6,0 p

2. *Controlul produsului condiţionat.* Normele în vigoare pentru controlul ceaiurilor medicinale, preparate de I.P.M., stabilite în majoritate în anul 1952, sînt după cum am amintit mai înainte incomplete şi prevăd numai un control al produsului finit şi anume : aspect, culoare, miros, gust, dimensiuni, umiditate ; cu alte cuvinte nu se prevăd nici un fel de date

în legătură cu identificarea componentelor și nici cu o eventuală dozare a principiilor active pe care le conțin.

Acest fapt ne-a determinat să stabilim o metodologie de control cît mai completă (calitativă și cantitativă), în vederea ameliorării normelor de calitate respective.

a) Deoarece controlul organoleptic pentru ceaiurile medicinale luate în studiu este prevăzut în normele interne respective în vigoare nu vom mai stărui asupra acestui punct și vom trece la identificarea componentelor și determinarea cantitativă a lor.

b) Identificarea componentelor produsului și determinarea lor cantitativă.

Se cîntărește cu o precizie de 0,01 g 3 g din produsul condiționat. Se așterne un strat subțire pe o foaie de hîrtie albă și cu ajutorul unei pense fine, la o lupă care mărește de cel puțin 2,5 ori (la nevoie la o lupă care mărește de 10 ori sau la microscop), se alege fiecare componentă în parte și se identifică speciile cărora le aparțin componentele din formulă, după caracteristicile lor farmacognostice.

O dată componentele identificate, se trece la determinarea lor cantitativă. În acest scop, fiecare componentă obținută după triere și identificare se cîntărește separat. Se mai repetă de 2 ori operația de mai sus și se face media aritmetică a celor 3 rezultate. Rezultatul final obținut se raportează la formula indicată. Conținutul fiecărei componente față de conținutul din formulă poate să prezinte o toleranță de $\pm$ 5%.

Greutatea netă a produsului trebuie să fie cea indicată pe ambalaj, cu o toleranță de $\pm$ 5%.

c) Determinarea principiilor active ale principalelor componente cu acțiune terapeutică bine stabilită.

Pentru ceaiurile hepatic, laxativ și laxativ antihemoroidal, care au drept componentă cu acțiune terapeutică bine stabilită *Cortex frangulae*, se efectuează dozarea oximetilantrachinonelor, principiile active din această scoarță, după metoda fotocolorimetrică : 0,025 g pulbere frangula cîntărită exact se tratează cu 7,5 ml acid acetic la fierbere 15 minute (reșou) ; se adaugă apoi 30 ml eter sulfuric prin refrigerent și se fierbe încă 15 minute. Amestecul se filtrează prin hîrtie de filtru într-o pîlnie de separare. Reziduul din balon se reia cu 30 ml eter sulfuric și se fierbe încă 10 minute. Se filtrează prin alt filtru. Se adaugă în pîlnie un amestec de 15 ml hidroxid de sodiu 30% și 25 ml hidroxid de sodiu 5%, care conține 2% amoniac și se amestecă ușor. Faza apoasă roșie se separă de eter și eterul se mai extrage de 2 ori cu soluție de hidroxid de sodiu. Soluțiile alcaline se trec la balon cotat de 100 ml, se aduce la semn cu soluție de hidroxid de sodiu amoniacal. După 15 minute se citește extincția la fotometru. Se folosește filtrul S_{53} și cuvă de 5 mm. Se întrebuințează o soluție martor preparată din 7,5 ml acid acetic și 15 ml hidroxid de sodiu 30%, la care s-au adăugat 70 ml hidroxid de sodiu 5% cu 2% amoniac. Balonul se pune în baia de apă 20 de minute și după răcire se citește din nou extincția. Prin diferență se obțin antranolii. Calculul în oximetilantrachinone se face în funcție de curbă-etalon, știind că extincția unei soluții de clorură de cobalt 1% este egală cu 360 γ istizin.

După această metodă *Cortex frangulae* trebuie să aibă un conținut de minimum 1,5% oximetilantrachinone.

Pentru ceaiul diuretic, care are drept componentă o acțiune terapeutică bine determinată *Folium vitis idaeae,* se efectuează dozarea arbutinei după următoarea metodă iodometrică. Se cîntărește exact 1 g material vegetal pulverizat și se ține timp de o oră la temperatura de 90°. Pulberea se introduce într-un balon de 100 ml și se fierbe lent, timp de 10 minute, cu 25 ml apă adăugată în stare clocotindă. Lichidul extractiv se decantează printr-un tifon și extracția se repetă cu 15 ml apă. Balonul și pîlnia se spală cu 5 ml apă fierbinte. Se adaugă 3 ml soluție acetat bazic de plumb. Se încălzește timp de circa 10 minute pe baia de apă, pînă cînd precipitatul începe să sedimenteze și se filtrează încă fierbinte la vid. Balonul și pîlnia se spală cu 5 ml apă fierbinte. Se adaugă filtratului 0,5 g bicarbonat de sodiu. Precipitatul se îndepărtează prin filtrare. Balonul și pîlnia se spală cu 3 ml apă rece. Se adaugă 4,5 ml acid sulfuric concentrat și se fierbe lent, timp de 30 de minute, folosind pentru reflux un refrigerent ascendent de aer. Lichidul se transvazează într-un balon Würtz de 100—150 ml, se adaugă 0,1 g bicarbonat de potasiu și 30 g sulfat de sodiu anhidru. Se distilează chinona prin antrenare cu vapori de apă într-un balon de 200 ml, care conține 10 ml apă distilată și 5 ml acid clorhidric 20%. Pînă la începutul distilării se încălzește și balonul Würtz. Se culeg 70—80 ml din distilat, în care se dizolvă apoi 0,50 g iodură de potasiu. După un repaus de 10 minute se adaugă, picătură cu picătură, soluție n/10 sulfit de sodiu în prezența amidonului, pînă la decolorare. Se adaugă 7 g acetat de sodiu, iar după dizolvarea acestuia, 5 ml soluție n/10 iod. Se retitrează excesul de iod cu o soluție n/10 tiosulfat de sodiu. 1 ml iod corespunde la 0,0055 g hidrochinonă, respectiv la 0,011 36 g arbutină anhidră.

După această metodă, *Folium vitis idaeae* trebuie să aibă un conținut de minimum 3% arbutină.

d) Determinarea umidității. Toate cele patru ceaiuri medicinale trebuie să aibă un conținut de maximum 12% umiditate. Determinarea umidității se efectuează conform prevederilor Farmacopeei Romîne, ediția a VII-a.

Concluzii

Cercetările noastre în legătură cu elaborarea metodologiei de control pentru ceaiurile medicinale ne duc la următoarele concluzii :

1. Considerăm că normele de calitate pentru ceaiurile medicinale sînt incomplete, deoarece se rezumă numai la criterii organoleptice, criterii care nu pot decide asupra calității lor.

2. Să se completeze normele interne în vigoare cu controlul farmacognostic calitativ și cantitativ al componentelor fiecărui ceai medicinal, după procedeul propus de noi.

3. Propunem ca pentru componentele la care există micrometode de dozat principiile active să se introducă, în mod obligatoriu, și determinarea lor cantitativă.

Articol intrat în redacție la 10 octombrie 1961.

Indicele de clasificare: 615.414—012

FARMACIA
Vol. X, nr. 7, anul 1962

Observaţii şi contribuţii pe marginea reacţiilor de identificare din Farmacopeea Romînă ediţia a VII*-a

V. Arieşan, F. Danciu, I. Kun, Z. Cojocaru, M. Pitea
Lucrare efectuată la Catedra de chimie farmaceutică I.M.F. Cluj

Identificarea substanţelor medicamentoase este una dintre problemele importante ale controlului de medicamente, în sprijinul căruia se utilizează îndeosebi farmacopeea.

Pentru ca să nu se producă confuzii, reacţiile de identificare descrise în farmacopee, pentru fiecare substanţă în parte, trebuie să cuprindă :

— reacţii care să pună în evidenţă caracteristicele moleculei, deci reacţii generale de grup şi în plus,

— reacţii specifice substanţei respective, care o diferenţiază de altele, cu structură apropiată.

În afară de aceasta, reacţiile propuse trebuie să fie cît mai sensibile şi în limita posibilităţilor cît mai uşor de executat, pentru a fi utilizate şi în condiţiile modeste ale unei mese de analize din farmacie.

De multe ori, identificarea pe cale chimică nu este suficientă, ea fiind completată de anumite constante fizico-chimice : punct de topire, solubilitate, aspect microcristaloscopic etc.

Bazaţi pe aceste principii am luat în studiu reacţiile de identificare a unor substanţe medicamentoase din F.R.VII : acizi organici, oxiacizi, aminoacizi şi sărurile lor, derivaţi barbiturici, sulfoamide, alcaloizi purinici şi alţi alcaloizi, chinina, chinidina etc.

În verificarea reacţiilor s-au încercat, atît reacţiile generale, cît şi cele specifice, pe toate substanţele din grupul respectiv, pentru a se putea menţiona în ce constă generalitatea reacţiei sau în ce constă specificitatea ei, aducîndu-se completări sau modificări ale reacţiilor pe baza datelor din literatură şi al studiului.

În cursul cercetărilor s-au decelat cazurile din aceste grupe care necesită reacţii de diferenţiere, reacţii care au fost urmărite în literatura de specialitate şi verificate practic. Pentru cazurile în care nu s-au întîlnit în literatură reacţii specifice, acestea au fost studiate pentru grupele de substanţe amintite, aducîndu-se contribuţii în sprijinul controlului lor.

---

* Colegiul de redacţie consideră că materialul necesită o discuţie cu participarea largă a specialiştilor.

Acizi organici

În cadrul acizilor organici și a sărurilor lor, reacțiile de identificare date de F.R.VII sînt cele mai specifice și uzuale. Totuși și în acest caz sînt necesare unele completări care îmbunătățesc identificarea.

Acid benzoic

Reacția specifică acidului benzoic este reacția cu clorură ferică. Pentru solubilizarea substanței în apă recomandăm adăugarea de alcool sau hidroxid de amoniu, în locul hidroxidului de sodiu, așa cum prevede F.R.VII. Un mic exces de hidroxid de sodiu precipită cu clorura ferică un precipitat cărămiziu de hidroxid feric, care maschează precipitatul obținut cu acidul benzoic, pe cînd excesul de hidroxid de amoniu poate fi îndepărtat ușor prin fierbere prealabilă.

Benzoat de litiu

Reacția de identificare a ionului benzoat, dată de F.R.VII, prin precipitare cu acid clorhidric se concretizează prin menținerea punctului de topire și al aspectului precipitatului de acid benzoic.

Pentru punerea în evidență a ionului litiu considerăm că nu este suficientă reacția flacării, deoarece și stronțiul dă o colorație roșie asemănătoare. Este necesar în acest caz o reacție pe cale umedă și, anume, recomandăm reacția cu fosfat disodic.

Hidroxi-acizi

Din literatură se cunoaște că hidroxi-acizii au ca reacție generală reacția cu clorură ferică, acizii-alcooli colorîndu-se în roșu, iar acizii-fenoli în violet. Reacțiile de identificare ale hidroxi-acizilor includ această reacție numai la acizii-fenoli.

În cadrul hidroxi-acizilor, reacțiile de identificare ale anionilor, descrise la acizi, nu sînt recomandate și la sărurile respective sau se descriu reacții caracteristice anionului la una din săruri, fără a se menționa la acidul respectiv. În afară de aceasta, reacțiile de diferențiere date între ei nu sînt cele mai specifice.

Acid citric (și citrat de sodiu)

După F.R.VII, acidul citric se identifică prin reacția de precipitare cu clorură de calciu la cald, reacția cu sulfat mercuric și permanganat și prin reacția de formare a pentabromacetonei și tratarea acesteia cu rezorcină în mediu acid.

La aceste reacții facem următoarele observații :

— reacția de precipitare cu ioni de calciu să se execute cu hidroxid de calciu în locul clorurii de calciu, deoarece acesta creează totodată mediul alcalin necesar reacției ;

— reacția de formare a pentabromacetonei este anevoioasă și poate fi înlocuită prin reacția cu vanilină și acid sulfuric, dată de literatură, care diferențiază acidul citric de acidul tartric, oxalic, acetic, lactic.

Pentru citratul de sodiu considerăm că ar fi mai sistematic dacă s-ar da toate reacțiile amintite la acidul citric, iar ionul de sodiu, pe lîngă reacția flacării, să se identifice și prin reacția cu hexahidroxostibiat de potasiu.

Acid tartric, tartrați

În F.R.VII, aceste substanțe nu sînt tratate sistematizat, după cum s-a menționat mai sus.

Pentru ionul tartric se dau unele reacții specifice la acidul tartric și altele la bitartratul de potasiu și la tartratul de sodiu și potasiu.

Pentru acidul tartric, F.R.VII, menționează reacția cu rezorcină și acid sulfuric concentrat, reacție care după încercările făcute de noi este comună hidroxiacizilor cu funcții alcoolice primare și secundare. Ea este pozitivă pentru acidul lactic, lactați, gluconați, deci nu este o reacție specifică.

În afară de aceasta se mai menționează reacția de precipitare cu acetat de potasiu și proba de calcinare. Ultima diferențiază acidul tartric de acidul citric, deoarece acidul citric la calcinare nu degajă miros de caramel.

Dar cea mai specifică reacție pentru ionul tartric este cea cu sulfat fieros și apă oxigenată, descrisă de F.R.VII numai la bitartrat de potasiu. Reacția diferențiază net acidul tartric de acidul citric.

Pentru bitartratul de potasiu și tartratul de sodiu și potasiu recomandăm să se menționeze toate reacțiile descrise la acidul tartric, cu excepția reacției cu acetat de potasiu.

Acid lactic, lactat de calciu

Pentru ionul lactat, F.R.VII indică două reacții specifice, bazate ambele exclusiv pe miros și anume : reacția de oxidare cu permanganat la acetaldehidă și reacția cu iod în mediu alcalin de formare a iodoformului.

Reacția de oxidare la acetaldehidă este comletată în literatură prin punerea acetaldehidei în evidență, nu numai prin miros, ci și prin recoltarea unei soluții de fuxină.

Literatura de specialitate indică pentru acidul lactic o reacție specifică, de oxidare la acid piruvic și identificarea acestuia cu nitroprusiat de sodiu în prezența sulfatului de amoniu, cînd se obține un inel albastru. Reacția diferențiază net ionul lactat de ionul gluconat și o recomandă să fie utilizată alături de celelalte reacții amintite.

Gluconat de calciu

În F.R.VII, gluconatul de calciu se identifică prin reacția de formare a fenilhidrazidei, cu punct de topire caracteristic și reacția specifică ionului calciu, cu oxalat de amoniu.

Reacția de formare a fenilhidrazidei este o reacție foarte anevoioasă. Datorită acestui fapt, gluconatul de calciu se poate diferenția de lactat numai prin reacții negative, prin metoda excluderii, dar reacțiile date de lactatul de calciu se bazează exclusiv pe miros. În cazul reacției de oxidare cu permanganat, diferențierea constă în faptul că gluconatul de calciu decolorează permanganatul de potasiu, dar nu dezvoltă miros de acetal-

dehidă. În cazul reacției iodoformului, gluconatul nu reacționează, dar reactivul iod la cald are un miros foarte apropiat de iodoform.

Cercetînd proprietățile celor două substanțe, respectiv a ionului lactat și gluconat, am încercat identificarea ionului gluconat pe baza proprietății sale de a forma glucoborați, cu reacție mai puternic acidă, proprietate care îl diferențiază de ionul lactic.

Din cercetările făcute am ajuns la concluzia că ionul gluconat se poate diferenția pe baza acestei proprietăți de ionul lactat prin tratare cu soluție de acid boric, în prezența roșului de metil. Datorită formării complexului glucoboric, cu reacție mai puternic acidă, culoarea galbenă virează în roșu. În cazul acidului lactic, neavînd loc formarea unui astfel de complex culoarea galbenă se menține.

Reacția este foarte simplă, diferențiază net ionul gluconat de ionul lactat și poate fi aplicată cu succes la diferențierea substanței ca atare, de lactatul de calciu.

Aminoacizi

În cadrul aminoacizilor există o literatură destul de bogată cu privire la reacțiile de identificare, atît pe cale chimică, cît mai ales pe cale cromatografică. Metoda cromatografică necesită însă condiții de lucru deosebite.

Cercetările noastre s-au limitat la aminoacizii oficinali : glicocol, acid glutamic, acid paraaminobenzoic și acid paraaminosalicilic.

F.R.VII pentru identificarea lor utilizează pentru acizii aminați alifatici reacții mai mult sau mai puțin specifice, iar pentru aminoacizii aromatici, reacția generală de diazotare și cuplare cu γ-naftol, dînd în plus pentru P.A.S. reacția de diferențiere față de P.A.B. cu clorură ferică.

Glicocol

Reacția cu clorură fierică indicată la glicocol este o reacție generală, atît pentru aminoacizii alifatici, cît și pentru cei aromatici.

Reacția cu lactoză și hidroxid de sodiu nu poate fi o reacție concludentă, deoarece însăși lactoza și hidroxidul se colorează la încălzire.

Dintre reacțiile date, cea mai bună reacție pentru glicocol este reacția cu roșu de metil, care îl diferențiază pe bază de pH de ceilalți aminoacizi.

Acid glutamic

F.R.VII la acidul glutamic indică reacția cu ninhidrină, care de fapt este o reacție generală pentru aminoacizii și reacția cu chinolină. Pentru diferențierea acidului glutamic de ceilalți aminoacizi, în general de glicocol, noi am încercat o serie de reacții, ajungînd la concluzia că acidul sulfanilic-diazotat este un reactiv ușor de realizat, cu care se poate diferenția net acidul glutamic de glicocol, acidul glutamic dînd o colorație portocalie spre deosebire de glicocol, care dă o colorație galbenă.

Acid paraaminobenzoic

Pentru acidul paraaminobenzoic, F.R.VII nu dă decît reacție generală de diazotare și cuplare cu β-naftol. Acidul paraaminobenzoic se poate diferenția de P.A.S. prin reacția cu clorura fierică, dînd o colorație roșie, spre

deosebire de P.A.S., care dă o colorație violetă și prin reacția cu acidul sulfanilic diazotat, aplicat de noi, reactiv care dă cu P.A.B. o colorație galbenă, iar cu P.A.S. o colorație roșie.

Acid paraaminosalicilic

După cum s-a menționat la P.A.B., pentru P.A.S., în afară de reacțiile date de F.R.VII, considerăm că ar fi utilă introducerea reacției cu acid sulfanilic diazotat.

Derivate barbiturice

F.R.VII ca și farmacopeele existente nu indică reacții nete de diferențiere între ei.

Literatura referitoare la controlul lor analitic este foarte vastă. Ca reacții generale pentru barbiturice se indică în literatură reacția Parri, reacția Zwicker, reacția de precipitare cu azotat de argint, cu azotat mercuric, azotat mercuros, sulfat mercuric și reacția de descompunere cu hidroxid de sodiu la topire.

Dintre acestea, în urma verificărilor, recomandăm reacția Parri și reacția Zwicker, cu următoarele modificări: reacția Parri să se facă cu reactivul preparat în alcool metilic, căci în mediu apos, cum indică F.R.VII, se formează hidroxidul de cobalt, a cărui culoare maschează colorația violetă formată cu derivatul barbituric.

Reactivul Zwicker să se prepare după modificarea adusă de Ioanid, adică din sulfat de cupru amoniacal în loc de sulfat de cupru. În felul acesta, reacția este mai sensibilă și are o sferă de acțiune mai largă, putîndu-se aplica și la barbituricii substituiți la azot.

F.R.VII indică reacția Parri numai la luminal și veronal, iar reacția Zwicker-Ioanid nu este dată la nici un barbituric, cu toate că ea se utilizează în mod curent la controlul lor. În schimb, F.R.VII dă reacția de precipitare cu azotat de argint ca reacție generală, care nu prezintă nici un avantaj față de cele amintite, deoarece cu azotatul de argint precipită foarte multe substanțe. Tot ca reacție generală, F.R.VII dă reacția de descompunere cu hidroxid de sodiu la fierbere. Această reacție este bună, în schimb ar trebui extinsă și asupra amitalului la care nu-i amintită.

De asemenea, pentru derivații sodici, literatura recomandă reacția de precipitare cu un acid mineral, separarea precipitatului și determinarea punctului de topire care este specific fiecărui derivat barbituric. Multiple cercetări fizico-chimice arată că pentru același derivat barbituric pot exista mai multe puncte de topire, fapt care se datorește polimorfismului acestor derivați.

Dăm mai jos un tabel cu punctele de topire ale unor derivați barbiturici.

Tabelul I

Derivat barbituric	Punct de topire	Cel mai frecvent punct de topire
Luminal	156–157°; 166–167°; 173–174°	173–174°
Veronal	184°; 188°; 190–191°	190–191°
Amital	127–131°; 138–141°; 156–157°	154–157°
Ciclobarbital	173°; 195°	173°
Evipan	143–146°	143°

Luminal, luminal sodic

În cazul luminalului, în afară de reacțiile generale date la veronal, F.R.VII mai dă în plus reacția generală cu clorura mercurică, dar aceasta nu este concludentă. Ca reacție specifică, F.R.VII indică reacția de formare a nitroluminalului o reacție foarte bună de diferențiere a luminalului de celelalte barbiturice.

În literatură se menționează și alte reacții specifice, între care recomandăm reacția cu formol și acidul sulfuric concentrat. Printre colorațiile diferite cu acest reactiv se pot diferenția următoarele derivate barbiturice: luminalul dă un inel roșu, veronalul slab gălbui, amitalul portocaliu cu fluorescență verde. Ciclobarbitalul și evipanul dau colorații neconcludente.

Pentru luminal sodic recomandăm, ca pe lîngă reacțiile generale ale barbituricelor, să se aplice toate reacțiile caracteristice luminalului.

Amital sodic

Pentru amital sodic, F.R.VII dă ca reacție generală reacția cu azotat de argint și cu clorură mercurică. În locul acestora recomandăm reacția cu nitrat de cobalt alcoolic și amoniac, reacția cu sulfat de cupru amoniacal, precum și topirea cu hidroxid de sodiu. Ca reacție specifică se indică în F.R.VII reacția de separare a amitalului-acid prin acidulare, la care facem corecția că punctul de topire al amitalului acid — cel mai frecvent este 155—156° și mai rar 127—131° cum este prevăzut în F.R.VII (vezi tabelul).

Pentru amitalul sodic sînt date în literatură reacții specifice, pe care le recomandăm a fi introduse în F.R.VII și anume: reacția cu paradimetilaminobenzaldehida, care formează cu amitalul un complex colorat în roșu, cu fluorescență verzuie. Ciclobarbitalul și evipanul dau o colorație fără fluorescență, iar celelalte barbiturice nu reacționează. În fară de această reacție recomandăm și reacția dată la luminal, cu acid sulfuric și formol descrisă mai sus.

Hexenal

În afară de reacțiile date de F.R.VII recomandăm reacțiile generale ale barbituricelor (Parri și Zwicker-Ioanid), iar ca reacții specifice: reacția cu acid sulfuric concentrat, cînd se obține o colorație portocalie asemănătoare celei obținute cu ciclobarbital, dar pe care nu o dau ceilalți barbiturici, precum și reacția cu rezorcină și acid clorhidric concentrat, modificată de noi în sensul că la o parte barbituric să se utilizeze $1/2$ parte rezorcină, condiții în care ciclobarbitalul dă o colorație roșie, iar hexenalul galbenă.

Sulfamidele

În cadrul sulfamidelor, majoritatea farmacopeelor și literatura de specialitate se ocupă cu reacții de grup, comune tuturor acestor substanțe și mai puțin cu reacții de diferențiere.

Farmacopeea Romînă, ediția a VII-a, dă ca reacție generală diazotarea și cuplarea cu β-naftol. Pentru diferențierea lor însă nu se indică totdeauna reacțiile cele mai specifice; astfel, numai în cazul sulfanilamidei se dă reacția de oxidare la anionul sulfat, cu toate că ea este pozitivă și pentru celelalte sulfamide

Sulfanilamida

Pentru sulfanilamidă, F.R.VII nu dă nici o reacție specifică, ci numai reacții generale. Aceste reacții le recomandă să fie indicate la toate sulfamidele.

Pentru diferențierea sulfanilamidei, reactivul Millon, aplicat de noi la sulfamide, dă rezultate bune, obținîndu-se precipitate colorate, caracteristice pentru fiecare sulfamidă. În cazul sulfamidei se obține un precipitat roz, care la fierbere se intensifică trecînd în roșu-carmin.

În literatură se menționează, că sulfanilamida reacționează cu reactivul Parri, dînd colorație și precipitat violet, întocmai ca și barbituricii; de asemenea reacționează cu reactivul Zwicker, dînd un precipitat verde. Aceste reacții considerăm că trebuie indicate la sulfamide pentru a evita unele erori.

Dintre reacțiile microcristaloscopice, reacția cu acidul picric este foarte bună, cristalele obținute sînt aciculate cu p.t. 179—180°

Sulfatiazol

Pentru sulfatiazol, în afară de reacțiile comune date de F.R.VII, recomandăm și reacția de oxidare a grupei sulfonamidice.

Reacția termică este completată de Perelmann prin dizolvarea reziduului în alcool, cînd se obține o colorație vișinie.

Reacția specifică cu sulfat de cupru, dată de F.R.VII, se completează prin specificarea ca la dizolvare să se adauge hidroxid de sodiu numai atît cît este necesar, să se prefere exces de substanță nedizolvată, căci numai în aceste condiții reacția decurge bine, altfel precipitatul de hidroxid de cupru maschează colorație violetă.

Pentru diferențierea sulfatiazolului propunem reacția specifică Millon, studiată de noi, precipitatul obținut fiind de culoare galbenă-portocalie.

Dintre reacțiile microcristaloscopice este caracteristică reacția cu acidul picric, derivatul obținut avînd p.t. 196—198°.

Și în cazul sulfatiazolului ar fi bine să fie menționată reacția Parri și Zwicker, pentru a evita unele erori, precum și reacția de reducere cu zinc și acid clorhidric cînd se degajă hidrogen sulfurat, această reacție fiind dată drept specifică de Farmacopeea Ungară.

Sulfaguanidina

La sulfaguanidină se dă reacție de diazotare și cuplare cu β-naftol, iar ca reacție specifică descompunerea cu hidroxid de sodiu la fierbere, cînd se degajă amoniac.

Propunem introducerea și celorlalte reacții de grup, generale pentru sulfamide, precum și reacția Millon cînd se obține un precipitat gălbui.

Sulfacetamida

După F.R.VII se identifică amina primară și acetilul. Este necesară introducerea reacției generale de oxidare a grupării sulfonamidice.

Sulfacetamida dă și ea reacția termică, obținîndu-se o colorație galbenă, care trece în brun și se degajă un miros de anilină, amoniac și acid acetic.

Pe lîngă reacția acetilului, specifică sulfacetamidei, recomandăm reacția Millon cînd se obține o colorație galben-citrină.

Sulfacetamida sodică

În afară de reacția sulfacetamidei, ionul sodiu ar fi bine să se pună în evidență după calcinare cu reactivul hexahidrostibiat de potasiu.

Alcaloizi

Dintre alcaloizi, colectivul nostru a luat în studiu chinina, chinidina și alcaloizii purinici.

Chinina și *chinidina sulfurică,* din punct de vedere structural, prezintă doar diferențe sterice, fapt care atrage după sine dificultăți în privința diferențierii lor pe cale chimică

Farmacopeea Ungară prevede cîte o reacție de diferențiere: pentru sulfatul de chinină, reacția cu tartrat de sodiu și potasiu formînd un precipitat alb, pe care nu-l dă chinidina sulfurică și pentru sulfatul de chinidină reacția de precipitare imediată cu iodură de potasiu. Aceste reacții trebuie efectuate în condițiile date.

De asemenea, literatura iugoslavă de specialitate menționează o reacție de diferențiere între cei doi alcaloizi, bazată pe colorația diferită obținută prin suspendarea unei benzi de hîrtie de filtru îmbibată cu o soluție alcoolică a alcaloidului respectiv, acidulată cu acid sulfuric într-un borcan cu iod. În aceste condiții, chinina dă o colorație albastră-cenușie, pînă la purpuriu-cenușiu, cu marginea galben-închis, iar chinidina galbenă.

Alcaloizi purinici

Pentru alcaloizii purinici, F.R.VII menționează unele reacții de identificare, dar acestea au neajunsul că nu permit diferențierea netă între substanțele acestui grup. Ca reacție generală pentru purine, F.R.VII indică numai reacția murexidului. Cercetînd literatura de specialitate am aplicat purinelor reacția grupei metil prin oxidare cu permanganat de potasiu și cuplare cu fenol, cînd se obține o colorație roșie-smeurie. Reacția este generală pentru toate purinele și o recomandăm să fie introdusă la toți alcaloizii purinici.

Ca reacție de diferențiere, F.R.VII dă pentru cafeină reacția de precipitare cu iod, în mediu acid; pentru teobromină, reacția de precipitare cu azotat de argint amoniacal, iar pentru teofilină nu dă nici o reacție specifică. Nu se arată comportarea la topire a teobrominei și nici faptul că toate aceste substanțe sublimează la încălzire.

Pentru determinarea cafeinei ca impuritate în teobromină, F.R.VII admite cel mult 1% și folosește o metodă de determinare nespecifică, bazată pe diferența de solubilitate. De asemenea nu se dau reacții de diferențiere între teofilină și eufilină.

Dintre reacțiile cercetate recomandăm reacția cu clorură de cobalt dată de Farmacopeea Sovietică, ediția a IX-a, cu care se diferențiază teofilina și teobromina.

De asemenea considerăm că hidroliza acestor substanțe în mediul alcalin poate constitui un criteriu bun de diferențiere, deoarece ea are loc în

condiții diferite pentru fiecare substanță în parte. Hidrolizatele obținute precipită la pH 2—3 cu acidul fosfowolframic sau fosfomolibdenic, iar la pH 8—10 formează colorații albastre. În cazul cafeinei, hidroliza are loc cu hidroxid de potasiu 10% la rece, spre deosebire de teofilină și teobromină, care hidrolizează numai cu hidroxid de sodiu concentrat 50% la fierbere, teofilina timp de 1 minut, iar teobromina după un timp mai lung de fierbere, pînă la apariția unui precipitat insolubil la cald.

Pentru cafeină și benzoat de sodiu și cafeină și salicilat de sodiu considerăm că pe lîngă reacția flacării ar fi bine pentru ionul sodiu să se introducă și reacția cu hexahidroxostibiat de potasiu, pe reziduul obținut după calcinare.

Pentru cafeină și salicilat de sodiu propunem și reacția de diferențiere față de diuretină pe baza diferenței de pH față de indicatorul universal și albastru de bromtimol.

În cazul cafeinei și salicilatului de sodiu, reacția generală a grupei metil se efectuează fără adăugare de fenol, salicilatul de sodiu avînd acest rol. Aceeași observație este valabilă și în cazul diuretinei.

Pentru teobromină, F.R.VII nu indică punctul de topire, cu toate că substanța topește la 342—345° (cu descompunere).

În afară de reacția dată de F.R.VII propunem pentru teobromină reacția grupei metil și reacția de diferențiere prin hidroliza cu alcali de concentrație 50% la fierbere pînă la apariția unui precipitat gelatinos, insolubil la cald. De asemenea, reacția de diferențiere cu clorură de cobalt indicată de Farmacopeea Sovietică.

Pentru teofilină pe lîngă reacțiile date de F.R.VII propunem reacția grupei metil, reacția de diferențiere prin hidroliza cu alcali concentrați la fierbere și reacția cu clorură de cobalt.

Recomandăm de asemenea, să se menționeze și faptul că ea precipită cu reactivul Parri și Zwicker, reactivi caracteristici barbituricelor, dar față de care nu reacționează nici cafeina și nici teobromina.

Pentru diferențierea eufilinei de teofilină propunem ca în afară de reacțiile date de F.R.VII și toate reacțiile teofilinei să se introducă reacția soluției apoase față de albastru de bromtimol și reacțiile caracteristice etilendiaminei studiate de noi, și anume combinația formată cu sulfat de cupru și reactivul tetrasulfocianocobaltiatul de amoniu, de culoare roșie și cea formată cu sulfat de cupru și reactiv Mayer, de culoare violacee.

Această lucrare sintetizează o parte a rezultatelor noastre în domeniul controlului de medicamente, problemă luată în studiu cu scopul de a veni în sprijinul stabilirii calității medicamentului.

Articol intrat în redacție la 3.III.1962.

Indicele de clasificare: 615—014.3 : 615.11 (R)

REFERAT

CONTROLUL IMPURITĂȚILOR MECANICE DIN SOLUȚIILE INJECTABILE, **Sz. Nyiredy, I. Timár**, Gyógyszerész, 1962, nr. 1, p. 20

În prezenta lucrare, autorii urmăresc ca pe baza unor studii amănunțite să lămurească parametrii controlului vizual al impurităților mecanice din soluțiile injectabile, în condițiile uzinelor producătoare, precum și să elaboreze o metodologie optimă în această direcție.

În cadrul unei cercetări minuțioase efectuate la fabrici, cu muncitori calificați și specializați în controlul vizual al fiolajelor, s-au studiat detaliat manopera controlului, erorile subiective, rolul vitezei la privirea fiolelor, rolul luminozității, rolul numărului de fiole luate o dată la control etc.

Pe baza studiului efectuat se propune următorul mod de lucru unitar: controlul vizual să se efectueze într-o cameră obscură, la mese de lucru individuale, în lumina transparentă a unui bec de 100 W, pe fond alb și negru. Viteza controlului (numărul de fiole cercetate pe oră) este în funcție de natura preparatului și se stabilește în parte pentru fiecare caz. Se vor cerceta deodată 6 fiole de 1 ml și 5 fiole de 2 ml sau 4 fiole de 5 ml sau 3 fiole de 10 ml. Fiolele luate în mîna dreaptă se șterg în prealabil cu o cîrpă, apoi se agită printr-o mișcare arcuită și se privesc pe fond alb, iar după altă agitare, pe fond negru. Se mai agită de 2 ori, se privește, apoi se întorc fiolele cu gîtul în jos și se privesc din nou pe fond negru.

Fiolele găsite cu impurități mecanice (filamente, cioburi de sticlă, carbonizate etc.) se separă și se așază în coșuri separate.

I. Cruceanu

FARMACIA
Vol. X, nr. 7, anul 1962

Cofedol

Migrena privită ca atare din punct de vedere al durerilor de cap periodice sau în asociere cu tulburări vizuale, digestive (greață, vărsături etc.) a constituit și constituie obiectivul unor cercetări amănunțite.

În mod obișnuit, tratamentul curativ este condus, în primul rînd, pentru eliminarea cauzelor provocatoare alergice. După aceea se trece la analizarea celorlalte cauze, indicîndu-se terapia necesară.

Alcaloizii din secară cornută au fost analizați din punctul de vedere al utilizării lor terapeutice încă de multă vreme. În timpul cercetărilor efectuate, Maier, în anul 1926, a determinat proprietățile antimigrenoase ale tratatului de ergotamină.

Mecanismul de acțiune al ergotaminei în migrenă se bazează pe efectul său vasoconstrictiv. Acest efect se manifestă îndeosebi asupra arterei carotide externe și asupra ramificațiilor sale. De altfel, intensitatea durerii de cap este pusă în legătură cu amplitudinea pulsațiilor arterelor craniene și în special a arterei carotide externe. Experimental a fost dovedit că prin administrare de ergotamină se reduce intensitatea migrenei, în același timp avînd loc și o scădere a amplitudinii pulsațiilor arteriale, deci o confirmare a celor specificate în legătură cu efectul antimigrenos al acestui alcaloid din secara cornută. Datorită acestor proprietăți, ergotamina a fost din ce în ce mai utilizată, ajungînd să fie considerată ca agentul specific în terapia simptomatică a migrenei. Prin experimentări repetate s-a constatat că administrîndu-se în doze mici și peroral cafeină, aceasta contractă vasele de sînge, reducînd în același timp debitul sanguin cerebral, fapt care dovedește că între ergotamină și cafeină există un sinergism.

Avînd acest mod de acțiune sinergic pentru a ușura modul de administrare, în industria romînească de medicamente s-a preparat un produs nou „cofedol", prezentat în drajeuri enterosolubile, cu următoarea compoziție:

— hidrotartrat de ergotamină 0,001 g
— cafeină 0,1 g.

Această asociere de ergotamină și cafeină este indicată, în primul rînd, în tratamentul migrenelor și îndeosebi în stare incipientă; de asemenea, în cefalee însoțită de vasodilatație cerebrală (cefalee histaminică).

Contraindicațiile sînt strîns legate de: insuficiență renală sau hepatică gravă, afecțiuni cardiovasculare (leziuni coronariene, tulburări circulatoare periferice, arterioscleroză accentuată, hipertensiune arterială etc.), prurit consecutiv unei afecțiuni hepatice, stări septice, sarcină.

În general, administrarea medicamentului nu produce efecte secundare neplăcute (greață, vărsături, amorțire și furnicături ale degetelor). Aceste fenomene nu apar decît în urma supradozării produsului și implicit

a ergotaminei. Pentru acest considerent se va utiliza cantitatea cea mai mică de ergotamină eficientă, care ameliorează durerea de cap migrenoasă. Promptitudinea și stadiul ameliorării durerii sînt în funcție de timpul în care s-a început medicația față de apariția crizei. Dacă medicamentul se administrează din timp, cît mai la începutul crizei, pe de o parte, efectul este mai prompt, iar pe de altă parte, doza este considerabil scăzută. Din contra, dacă criza este în plină desfășurare, cu toate că este necesar să se administreze doze mai mari, rapiditatea eficienței scade și în plus pot apărea și unele din efectele secundare nedorite. Dozele peroral de ergotamină sînt mai mari, întrucît alcaloidul este absorbit într-o măsură mai redusă din tractul intestinal.

La începutul crizei se pot administra 1—2 drajeuri; în apogeul crizei, doza se poate repeta la interval de cîteva ore. Drajeurile se ingerează cu puțină apă, fără a fi zdrobite în gură.

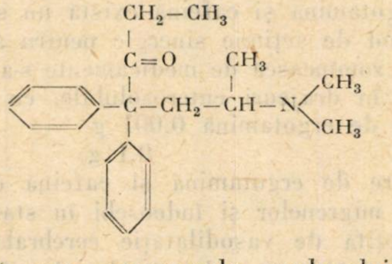
În cazul apariției grețurilor sau vărsăturilor, precum și cînd este necesar un efect foarte rapid (15—20 de minute), tratamentul poate fi început prin administrarea parenterală de ergotamină. Obișnuit, injecțiile se fac subcutanat sau intramuscular, calea intravenoasă fiind întrebuințată numai de personal experimentat în utilizarea acestui alcaloid. Doza parenterală de ergotamină variază de la 0,25 g, ea putînd ajunge la maximum 0,50 g în 24 de ore.

În urma administrării nu se produce obișnuință pentru ergotamină, motiv pentru care folosirea repetată a produsului nu are ca rezultat scăderea eficacității în crizele ulterioare.

Totodată, medicamentul nu este util în preîntîmpinarea crizelor. Împotriva noilor accese de migrenă (profilactic), medicul va indica măsurile care trebuie luate de la reducerea oboselii și a emoției pînă la înlăturarea focarelor de infecție.

Sintalgon

Sintalgon este denumirea produsului romînesc, care din punct de vedere chimic este 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanonă și corespunde următoarei formule de constituție



Substanța chimică, care corespunde produsului sintalgon, este un analgezic de sinteză. Cu toate că formula sa chimică se aseamănă puțin cu morfina, totuși, proprietățile farmacologice calitative sînt comparabile cu aceasta. Deosebirile cantitative dintre cele două substanțe stau de fapt la baza diferențelor întrebuințărilor lor terapeutice.

Proprietatea farmacologică cea mai importantă a sintalgonului este analgezia. De asemenea produce inhibarea și sedarea respirației, avînd în

același timp efecte asupra musculaturii netede și asupra sistemului cardiovascular.

Analgezia produsă de sintalgon este foarte puternică, fiind comparabilă cu aceea a morfinei. Analgezia obținută cu sintalgon este însoțită de o ușoară sedare și de o depresiune respiratorie mai slabă decît aceea provocată de morfină.

Produce o relaxare a segmentelor izolate de intestin, inhibînd efectul spastic al acetilcolinei și al histaminei.

Tulburările gastrointestinale (grețuri, vărsături, constipație) sînt mult diminuate față de morfină.

Asemănător morfinei, sintalgonul produce un spasm al căilor biliare, iar ureterele trec în repaus se pare datorită acțiunii sale antidiuretice. Mioza determinată de sintalgon este mai puțin pronunțată ca aceea provocată de morfină.

Tonicitatea și motilitatea uterului sînt diferit influențate: uterul relaxat este stimulat, uterul contractat este relaxat; obișnuit, uterul uman la termen nu este influențat deosebit.

Sistemul cardiovascular este influențat în mică măsură. În urma administrării sintalgonului, datorită în mare parte stimulării centrale a vagului, apare o ușoară scădere a presiunii arteriale și a frecvenței bătăilor inimii.

Produce suprimarea reflexului de tuse, fapt care determină utilizarea lui în tusea convulsivă.

Sintalgonul mai posedă o acțiune anestezică locală însă dat fiind că efectul este iritant, produsul nu este utilizat în acest scop. Totodată are un efect antidiuretic, producînd de asemenea hipotermie și hiperglicemie.

Nu posedă acțiune hipnotică, fapt care nu poate permite utilizarea sintalgonului în preanestezie, unde alături de suprimarea durerii este necesară și sedarea.

Sintalgonul produce mai rar obișnuință decît morfina, iar după administrare prelungită, întreruperea tratamentului este pentru bolnav mai puțin dramatică decît după morfină.

Efectul produsului se instalează repede și durează 4—5 ore.

Indicațiile sînt determinate, în primul rînd, de acțiunea puternic analgezică. Dintre acestea amintim:

— dureri traumatice, dureri reumatismale, dureri neoplazice;
— colică hepatică, saturnină, renală;
— edem pulmonar acut, infarct miocardic;
— tuse convulsivă (previne și calmează chintele);
— cura de dezintoxicare a morfinomanilor.

Contraindicațiile sînt asemănătoare ca ale morfinei și anume: abdomen acut, stază bronșică, afecțiuni cardiace decompensate, traumatisme craniocerebrale, insuficiență renală, stări septice; sugarii și copii sub 4 ani.

La începutul administrării poate apărea o ușoară stare de euforie, care însă dispare după 1—2 zile de tratament.

Dintre efectele secundare, cele mai frecvente care pot apărea amintim: amețeli, grețuri, vărsături, scăderea simțului realității. Aceste fenomene nu au caracter de gravitate; apariția lor implică atenție în continuarea tratamentului. Frecvența lor este mai crescută, îndeosebi la bolnavii în vîrstă în urma tratamentelor prelungite. Uneori mai pot apărea și alte fenomene,

cum sînt: uscăciunea gurii, somnolență, prurit, hipersudorație, tulburări chinestezice generale. Aceste efecte sînt însă mai puțin frecvente.

Sintalgonul se prezintă în comprimate a 0,0025 g substanță activă. Doza care se poate administra obișnuit la adulți este de 1—4 comprimate pe zi, după nevoie. La indicația medicului, doza se poate repeta. Nu se va depăși doza de 10 mg pentru o dată (4 comprimate) și de 40 mg pentru 24 de ore (16 comprimate).

La copii peste 4 ani, doza este de 1/2—1 comprimat pe zi, după vîrstă.

În analgezia obstetricală (poate produce apnee fetală) și în narcoză, ca anestezic de bază (poate produce depresiune respiratorie), se utilizează cu prudență. Asocierea cu morfină nu este utilă, căci poate provoca efecte secundare, nedorite, violente.

În administrarea sintalgonului se va avea în vedere înlăturarea pericolului supradozării, care poate determina scăderea ventilației pulmonare. În atari situații, pentru readucerea la normal a respirației și circulației în vederea realizării unor schimburi respiratorii suficiente, se folosește N-alilnormorfină.

M. Portărescu

R E C E N Z I I

GYOGYNÖVENYEINK (PLANTELE NOASTRE MEDICINALE)

Giovannini Rudolf, Szathmary Geza

Mezögazdasagi kiadó, Budapesta, 1958, 336 p., 96 planșe

Lucrarea are ca scop să difuzeze în cercuri cît mai largi cunoștințele în legătură cu recoltarea, uscarea, manipularea, precum și cu întrebuințarea plantelor medicinale din R. P. Ungară. În lucrare s-a urmărit, în primul rînd, realizarea unui ghid pentru medicul consultant, care poate găsi aici elementele necesare pentru prescrierea și recomandarea rațională a plantelor medicinale consacrate prin practica populară, literatura de specialitate și prin experiența îndelungată a autorilor. De asemenea s-a dat o deosebită importanță datelor necesare pentru prelucrarea pe scară largă a materiilor prime vegetale de către industria farmaceutică. În sfîrșit, lucrarea urmărește de a servi și pentru culturalizarea maselor largi în domeniul utilizării plantelor medicinale, în combaterea bolilor.

După o scurtă introducere urmează desfășurarea conținutului, foarte bine sistematizat, în 7 capitole

Capitolul I se ocupă cu colectarea plantelor medicinale. Aici sînt descrise amănunțit colectarea, uscarea, depozitarea, sortarea, ambalarea și transportul plantelor medicinale. Se indică, de asemenea, denumirea organelor vegetale în limba maghiară și latină, cu o succintă descriere a fiecărui organ, precum și cu modul de a-l detașa de pe planta întreagă. Tot în acest capitol sînt enumerate și plantele medicinale toxice sau cu acțiune puternică, precum și măsurile de precauție necesare la recoltarea lor. La sfîrșitul capitolului se redau sub forma unui tabel calendaristic perioadele de colectare ale diverselor plante medicinale și pierderile prin uscare.

Capitolul al II-lea cuprinde sistematizarea unui număr de 391 de droguri vegetale și a unui număr de 23 de droguri de origine animală, sub formă tabelară. Tabelele indică denumirea drogului în limba maghiară și latină, numele plantei de la care provine în limba latină, originea și regiunile unde crește și indicațiile terapeutice. După caz se menționează prin semne convenționale acțiunea toxică sau puternică, precum și necesitatea de a se folosi numai la prescrierea medicului.

Capitolul al III-lea cuprinde descrierea unui număr de 75 de plante medicinale mai importante din flora spontană, înșirate în ordinea clasificării lui Engler. După denumirile în limba maghiară și latină se indică familia din care face parte, sinonimele maghiare și denumirile în limbile engleză, cehă, franceză, poloneză, germană, italiană, rusă și romînă. Se arată apoi locul unde crește și se descrie amănunțit planta, partea de drog care se folosește, principii active și compoziția chimică, indicații terapeutice și modul de întrebuințare, falsificări.

Capitolul al IV-lea este dedicat plantelor medicinale din culturi. După o scurtă privire generală asupra culturii plantelor medicinale se descrie un număr de 23 de plante din culturi, cu date amănunțite privind condițiile de climă și de sol, semănat, îngrășăminte, agrotehnie, înmulțire, îngrijire, recoltare, randament în drogă, dăunători și falsificări.

Capitolul al V-lea este intitulat „Acțiunea terapeutică a drogurilor" și cuprinde o grupare a plantelor medicinale după acțiunea lor. Se dau, de asemenea, indicații privind prepararea ceaiurilor medicinale prin macerări, digestii, infuzii și decocții. În cadrul diverselor afecțiuni se dau și formulele de ceaiuri medicinale indicate, cunoscute din farmacopei, literatura de specialitate sau din prescripțiuni magistrale, precum și din experiența autorilor.

Capitolul al VI-lea tratează despre droguri în general, despre aspectele calitative ale drogurilor, nomenclatura, controlul drogurilor în linii generale, sortarea lor.

În capitolul al VII-lea sînt redate cunoştinţele necesare privind dăunătorii plantelor medicinale, bolile plantelor medicinale, precum şi animalele dăunătoare.

Urmează literatura de specialitate mai importantă în legătură cu plantele medicinale, prin indicarea literaturii antice şi din evul mediu, a lucrărilor vechi şi contemporane, ale autorilor maghiari, precum şi literatura mondială actuală.

La sfîrşitul cărţii sînt aranjate un număr de 96 de planşe colorate ale celor mai importante plante medicinale cuprinse în textul lucrării.

În concluzie, prin forma exterioară, sistematizarea materialului şi conţinutul bine documentat, lucrarea prezintă un real folos pentru medici, farmacişti şi specialişti în cultura plantelor medicinale, precum şi pentru nespecialişti, contribuind la cunoaşterea, aprecierea şi justa întrebuinţare a tezaurului natural, atît de important în combaterea bolilor pe care-l reprezintă plantele medicinale.

I. Cruceanu

PHARMACEUTICAL ANALYSIS (ANALIZA MEDICAMENTELOR)

editori **Takeru Higuchi** şi **Einar Brochmann-Hanssen**

Interscience publishers, New York—Londra, 1961, 854 p.

Lucrarea reprezintă o sinteză a literaturii moderne în domeniul chimiei analitice, aplicate la analiza medicamentelor. În expunerea metodelor care urmează să fie aplicate pentru analiza substanţelor medicamentoase se ţine seama de specificul lor, condiţionarea în anumite forme farmaceutice, prezenţa eventuală a unor excipienţi etc. Materialul cuprinde substanţele farmaceutice organice şi unele secţiuni mai reduse consacrate unor compuşi care conţin metale grele. Sînt expuse, în mod critic, diferite metode de analiză şi eficienţa aplicării lor în domeniul medicamentului. Capitolul despre titrările în mediu neapos sînt prezentate în legătură cu teoria şi factorii fizico-chimici determinanţi. Principiul metodelor fizice de analiză nu sînt descrise în detaliu.

Fiecare capitol este urmat de o vastă bibliografie, de mare ajutor pentru cititor.

Lucrarea cuprinde 13 capitole, redactate de oameni de ştiinţă, consacraţi în domeniile respective.

I. *Introducerea* se ocupă, pe scurt, de stadiul de dezvoltare a problemei.

II. *Acizii hidroxibenzoici şi derivaţii acestora.* Sînt date, atît metodele clasice de dozare, cît şi metodele de titrare în mediu neapos, precum şi dozarea spectrofotometrică şi polarografică.

III. *Hidraţi de carbon şi glicozide.* Analiza acestor compuşi este dată în mediu apos, neapos, spectrofotometric şi cromatografic.

IV. *Steroizii.* Capitolul este larg dezvoltat, cuprinzînd cele mai noi tehnici de identificare şi dozare a celor mai noi şi mai importanţi compuşi din această clasă.

V. *Sulfamide şi sulfone.* Capitolul tratează metodele chimice şi metodele fizico-chimice de analiză (cromatografie pe hîrtie, spectrofotometrie în ultraviolet, metode în infraroşu şi difracţia razelor X, precum şi alte metode colorimetrice).

VI. *Derivaţii acidului carbamic şi ureea.* Pe lîngă metodele volumetrice şi gravimetrice sînt expuse şi metode fizico-chimice moderne.

VII. *Amino-acizi.* Se descriu, alături de metode clasice, titrări în mediu neapos, electroforeza, cromatografia, colorimetria, şi polarografia aplicate la aceşti compuşi.

VIII. *Alcaloizi şi alţi compuşi bazici azotaţi.* Conţine descrierea cuprinzătoare a metodelor de analiză aplicate la diferite grupe de alcaloizi. Printre tehnicile noi se pot sublinia titrările în mediu hidroalcoolic şi în solvenţi neapoşi, titrări amperometrice şi fotometrice, metode optice: colorimetrie, absorbţie în ultraviolet şi infraroşu, fluorimetrie, nefelometrie, turbinimetrie, precum şi metodele polarografică şi cromatografică.

IX. *Antipiretice-analgezice.* Sînt expuse datele cele mai importante cu privire la metodele cele mai importante de analiză a acestor medicamente.

X. *Antibiotice.* Capitolul este pus la punct cu aplicarea metodelor moderne de analiză la o gamă largă de compuși din această grupă (bacitracină, carbomicină, cloramfenicol, cicloserină eritromicină, fumagilină, novobiocin, neomicin, nistatin, oleandomicin, peniciline, polimixină, streptomicine, tetramicine, tirotricină, viomicină).

XI. *Vitamine.* Capitolul cuprinde în special descrierea aplicării tehnicilor fizico-chimice la analiza vitaminelor.

XII. *Compuși organo-metalici.* Sînt descrise metode de analiză a compușilor care conțin mercur, aur, argint, zinc, plumb, mangan, magneziu, aluminiu, fier.

XIII. *Interpretarea vizuală și potențiometrică a titrărilor în acid acetic glacial.* Acest capitol de încheiere cuprinde: echilibrul în acid acetic, valorile pH și pK, curbe de neutralizare, caracteristicile indicatorilor.

Această lucrare este deosebit de prețioasă pentru cunoașterea și punerea în practică a metodelor moderne de analiza medicamentelor.

M. Dobrovici

MŰSZAKI KÖNYVTÁR ORSZÁGOS 1883

R E F E R A T E

O METODĂ DIRECTĂ SPECTROFOTOMETRICĂ PENTRU DETERMINAREA CANTITATIVĂ A COMPOZIȚIEI NUCLEOTIDICE A ACIZILOR RIBONUCLEICI, **S. K. Vasilenko, S. G. Camzolova, D. G. Chorre**, Biohimija, 1962, vol. 27, p. 142.

Toate metodele existente pentru determinarea compoziției nucleotidice a acizilor ribonucleici se bazează pe separarea prealabilă a amestecurilor de nucleotide care se formează în hidroliza alcalină a A.R.N. Metodele de analiză cunoscute pînă în prezent ca: electroforeza pe hîrtie, cromatografia pe hîrtie, cromatografia pe coloane cu schimbători de ioni au dezavantajul că necesită cantități apreciabile de A.R.N, sînt foarte laborioase și insuficient de precise. Autorii și-au propus lămurirea problemei analizei hidrolizatului de A.R.N., fără fracționarea prealabilă, folosind metoda spectrofotometrică a amestecurilor policomponente. Principiul metodei pentru analiza amestecurilor formate din 4 componente este suficient de cunoscut densitățile optice ale acestui amestec D_1, D_2, D_3, D_4 pentru 4 lungimi de undă diferite: λ_1, λ_2, λ_3, λ_4. Pentru fiecare dintre cele 4 densități optice Di în care i = 1, 2, 3, 4 se poate scrie relația:

$$D_i = \varepsilon_{i1}C_1 + \varepsilon_{i2}C_2 + \varepsilon_{i3}C_3 + \varepsilon_{i4}C_4 \quad (i = 1,2,3,4)$$

din care Σi reprezintă coeficientul de absorbție a fiecărui component în parte pentru lungimea de undă λ; C_1, C_2, C_3, C_4 reprezintă concentrația componentelor din amestec. Astfel, cele 4 ecuații vor forma un sistem de 4 ecuații liniare cu 4 necunoscute: C_1, C_2, C_3, și C_4 care poate fi ușor rezolvat. În cazul acesta, rezultatele vor suferi din pricina erorilor făcute la determinarea densităților optice, la măsurarea coeficienților de absorbție, precum și din cauza impurităților. Pentru a realiza precizia se fac determinări pe un număr mai mare de lungimi de undă, folosind la prelucrarea datelor experimentale obținute metoda celor mai mici patrate. Efectuînd determinări pe n lungimi de undă, pentru C_1, C_2, C_3, C_4 va rezulta un sistem de n ecuații:

$$D_i = \varepsilon_{i1}C_{i1} + \varepsilon_{i2}C_2 + \varepsilon_{i3}C_3 + \varepsilon_{i4}C_4 \ (i = 1,2,3\ldots n).$$

După alcătuirea unei matrițe pentru lungimile de undă alese este ușor de găsit coloana de cifre care reprezintă concentrațiile care interesează, folosind coloana de cifre care prezintă densitățile optice pentru lungimile de undă alese. În lucrare, autorii dau matrița pe care au făcut-o.

Metoda propusă de autori a fost experimentată de autori pe amestecuri de 3 nucleotide, pe hidrolizate de A.R.N. cu înaltă polimerizare, cît și pe A.R.N. solubil din drojdia de bere. Concomitent ei au folosit pentru aceleași preparate și cromatografia pe hîrtie. Noua metodă propusă s-a dovedit la fel de precisă ca și celelalte metode cunoscute, fiind în schimb mult mai simplă de executat. Confecționînd cuvete speciale și folosind tehnica ultramicrochimică pentru metoda propusă se deschid perspective pentru analiza compoziției nucleotidice a A.R.N. pentru cantități de fracțiuni de micrograme.

Sofia Apostolescu

MĂSURAREA PROCESELOR DE SORBȚIA GAZELOR ȘI IMPORTANȚA LOR ÎN TEHNOLOGIA FARMACEUTICĂ, **A. Dávid**, Gyógyszerész, 1962, nr. 1, p. 14

După considerațiile teoretice privind adsorbția și desorbția gazelor la suprafețele unui corp solid, precum și procedeele de determinarea acestora, autorul atrage atenția asupra importanței pe care o prezintă aceste fenomene asupra substanțelor medicamentoase, respectiv în tehnologia farmaceutică.

Pornind de la constatarea că metodele clasice pentru măsurarea adsorbției de gaze pe suprafețe solide nu se pretează în cazul substanțelor medicamentoase, necesitînd temperaturi foarte joase (—150°) sau presiuni foarte mari (50—60 atm.), autorul a elaborat un procedeu volumetric de dozare a gazelor adsorbite de substanțele medicamentoase solide.

Aparatul realizat tot de autor și denumit de acesta adarometru este descris amănunțit în două variante, de asemenea și modul de etalonare cu ajutorul dozării oxigenului adsorbit pe vată hidrofilă.

Prin procedeul preconizat se poate determina adsorbția de gaze cu o eroare de 30%, care pare să fie satisfăcătoare din punctul de vedere al tehnologiei farmaceutice.

Se redau rezultatele cercetărilor efectuate pe o serie de substanțe importante în industria de medicamente, printre care acidul ascorbic, vitamina B, oxitetraciclina, pirolidinmetiloxi-tetraciclina, Na-paraaminosalicilic (granule și comprimate) etc. Rezultatele sînt exprimate în unități chinoin (CH) preconizate de autor.

I. Cruceanu

O NOUĂ SUBSTANȚĂ PENTRU PREPARAREA ÎNVELIȘURILOR ENTEROSOLUBILE (RĂȘINĂ SINTETICĂ FORMALDEHIDĂ-ACID FENOXIACETIC), **T. Paksy, Z. Ecsery**, Gyógyszerész, 1962, nr. 1, p. 23

După o scurtă trecere în revistă a substanțelor folosite pînă în prezent se remarcă deficiențele principale comune, pe care le provoacă la drageurile preparate cu ajutorul lor și anume: părăsirea tractului gastrointestinal, fără să se dezagrege și tendința de a prezenta fisuri și crăpături.

În căutarea unei substanțe care să nu prezinte aceste inconveniente autorii au realizat o rășină sintetică prin condensarea formaldehidei cu acidul fenoxiacetic. După descrierea procesului de condensare se indică proprietățile substanței, apoi detaliile privind drageifierea.

Rășina se dizolvă în acetonă la cald, în proporție de 33%, se adaugă 3,3% ulei de floarea-soarelui hidrogenat (p. t. = 38—40°). Din această soluție se aplică pe sîmburele drageifiat 10—15 straturi (9—12 ml soluție de 1 kg drageuri pentru fiecare strat), separate între ele prin cantități foarte mici de talc.

Din cercetările *in vitro* și *in vivo*, efectuate cu drageurile realizate cu această rășină sintetică, rezultă că ele rezistă 5—6 ore sucului gastric, iar în lichidul intestinal se dezagregă în interval de 1—1,5 ore.

Învelișurile sînt omogene, stabile, nu crapă și nu se desprind de pe sîmbure.

Cercetările privind toxicitatea acută și cronică a rășinei sintetice formaldehidă-acid fenoxiacetic au dovedit că produsul este cu desăvîrșire inofensiv.

I. Cruceanu

GREȘELILE FĂCUTE LA PREPARAREA SOLUȚIILOR INJECTABILE, **D. Horváth**, Gyógyszerész, 1962, nr. 2, p. 47

Se trec în revistă fazele preparării soluțiilor injectabile în farmacie și se atrage atenția asupra surselor de greșeală care se ivesc mai frecvent. Se insistă asupra importanței planificării și organizării muncii legate de prepararea soluțiilor injectabile. Autorul descrie pe rînd condițiile care trebuie respectate privind locul de muncă, masa de lucru, substanțele medicamentoase, apa distilată, recipientele, dopurile, filtrarea, sterilizarea și etichetarea preparatelor. De asemenea se descriu datele experimentale în legătură cu conservarea soluțiilor injectabile în diferite recipiente.

I. Cruceanu

CERCETAREA FACTORILOR CARE INFLUENȚEAZĂ DEZAGREGAREA COMPRIMATELOR, **T. Bánó, T. Szarvas, L. Aradi**, Gyógyszerész, 1962, nr. 3, p. 95

Pe baza constatărilor din ultimul timp că amidonul folosit ca excipient la prepararea comprimatelor nu-și exercită acțiunea dezagregantă datorită umflării, autorii au studiat factorii care ar putea provoca desfacerea comprimatelor în sucurile gastrointestinale. În acest scop au efectuat experimentări cu mai multe substanțe medicamentoase (teofilină, cafeină, teobromină, amidon de cartofi, amidon de porumb, amidopirină, talc etc.), sub formă de pulbere, precum și

sub formă de comprimate. Au fost studiate viteza de absorție a lichidelor, precum și porozitatea, descriindu-se detaliat metoda și aparatura folosită. Se redau grafice care reprezintă variația acestor doi factori, în funcție de forța exercitată la comprimare.

Din cercetările efectuate se trage concluzia că următorii trei factori influențează dezagregarea comprimatelor: 1) intensitatea presiunii exercitate la comprimare; 2) capacitatea de umectare a sistemului capilar și 3) porozitatea comprimatelor. Ultimii doi factori sînt favorabil influențați de prezența amidonului.

I. Cruceanu

DENATURAREA ALBUMINEI LA INTERFAȚA FAZELOR LICHID-SOLID, K. **Bolevski**, Biohimija, 1962, vol. 27, p. 15

Intr-o serie de lucrări, K. Hamaguchi a demonstrat că la interfața fazelor lichid-gaz se petrece o scădere a energiei de activare a reacției de denaturare a proteinelor. Lămurirea posibilității unui asemenea efect la interfața fazelor lichid-solid prezintă un deosebit interes. Se poate ca unele corpuri solide să scadă energia de activare a acestei reacții. Depistarea și cercetarea unor asemenea efecte ar prezenta interes în legătură cu lămurirea mecanismelor de denaturare a proteinelor.

Se poate presupune că pentru acest scop vor fi eficace corpuri solide, pe suprafața cărora se găsesc grupări polare, capabile să formeze legături cu hidrogenul. Schimbătorii de ioni sintetici, în principiu, corespund acestei condiții. Este de remarcat faptul că schimbătorii de ioni sînt deja folosiți cu succes drept catalizatori în sintezele organice.

În lucrare este descrisă denaturarea ovalbuminei pe suprafața anioniților de tip vofatit-M. Albumina din ou a fost separată prin metoda Sorensen. Pentru lucrare s-au folosit anionit W.M. 101/102 și anionit F.D.P.-103. Albuminele au fost dizolvate în tampon universal Britton și Robinson, care este compus din: 0,04 M. acid ortofosforic, 0,04 M. acid acetic și 0,04 M. acid boric. Cu ajutorul unei soluții de NaOH 0,2 N. s-a ajustat pH. Forța ionică a tamponului varia între limitele 0,03 și 0,14, în funcție de cantitatea de NaOH adăugată. Experiențe speciale au arătat că soluția tampon singură nu provoacă modificări în denaturarea albuminelor.

Schimbarea ionilor cu anioniți în timpul denaturării a fost prevenită prin saturarea anioniților cu tamponul respectiv. Gradul de denaturare a fost determinat prin metoda Sîcev și Vasiliev, precum și prin folosirea metodei de titrare a grupării —SH (după Rendi).

La cîteva minute după amestecarea soluției de albumină cu anionit, albumina denaturată forma o peliculă la suprafața anionitului, iar ulterior ea precipita.

S-a constatat o creștere a efectului de denaturare în raport cu temperatura, timpul de contact al albuminei cu anionitul, precum și cu concentrația soluției de albumină. De asemenea s-a observat că fiecare anionit are eficacitate maximă la un anumit pH.

S-a stabilit efectul catalitic al denaturării albuminelor la interfața fazelor solid (rășini schimbătoare de ioni) — lichid (soluție tampon, ușor acidă).

Sofia Apostolescu

MŰSZAKI KÖNYVTÁR · ORSZÁGOS · 1883

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS Pag.

V. Galea, Maria Arieşan — Preliminary appraisal of the maximum admissible concentration of foreign substances in foodstuffs and of impurities in drugs 385

A. Opari, D. Monciu, Constanţa Rău, Marie-Jeanne Apostol — Contributions to the preparation and control of certain pharmaceutical amidasine forms 391

I. Popa, Angela Voicu — Complexonometric determination of diabetamide and cychloral . 399

O. Contz, Marcela Gheorghiu, Al. Iuracec — Chromatographic study of the migration of alkaloids in the species. Aconitum calligotryon Rechf, Aconitum romanicum wol. and Aconitum tauricum wulf 403

TECHNIQUES. RATIONALIZATION OF WORK

C. Popescu, C. Pîslaraşu, Nadejda Pîslăraşu — Design of a device for determining the resistance of tablets 409

G. Dăianu, Eva Bzduch, Stela Manu, Georgeta Frăţilă, Sara Fischer, M. Farcaş — Preparation of injectable novocain solution in the pharmay laborratory of the Baia Mare Hospital . 419

El. Ioachimescu, R. Zitti, V. Ionescu — Contribution to the study of the control methodology of medicinal teas 425

PHARMACOPOEIA

V. Arieşan, F. Danciu, I. Kun, Z. Cojocaru, M. Pitea — Remarks on, and contributions to, the identification tests in the 7th Edition of the Rumanian Pharmacopeia . . . 429

NEW RUMANIAN DRUGS

Cofedol, Sintalgon 439

REPORTS

REVIEWS

INHALTSANGABE

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN Seitte

V. Galea, Maria Arieşan — Vorläufige Schätzung des zulässigen Höchstgehalts an Fremdstoffen in Nehrungsmitteln und Verunreinigungen in Arzneimitteln 385

A. Opari, D. Monciu, Constanţa Rău, Marie-Jeanne Apostol — Zur Zubereitung und Kontrolle von amidazinhaltigen Arzneimittelformen 391

I. Popa, Angela Voicu — Die komplexonometrische Bestimmung von Diabetamid und chloral . 399

O. Contz, Marcela Gheorghiu, Al. Iuracec — Chromatographische Beobachtung der Migration der Alkaloïde bei den Pflanzengattungen Aconitum callibotryon Rchb., Aconitum romanicum Wol. und Aconitum tauricum Wulf 403

TECHNIK. ARBEITSGESTALTUNG

C. Popescu, C. Pîslaraşu, Nadejda Pîslăraşu — Modell einer Vorrichtung zur Bestimmung der Härte von Tabletten 409

Gh. Dăianu, Eva Bzduch, Stela Manu, Georgeta Frăţilă, Sara Fischer, M. Farcaş — Die Zubereitung der injizierbaren Novokainlösung in der Apotheke des Krankenhauses aus Baia Mare 419

El. Ioachimescu, R. Zitti, V. Ionescu — Zur Methodologie der Kontrolle von Medizinalteearten 425

PHARMAKOPÜE

V. Arieşan, F. Danciu, I. Kun, Z. Cojocaru, M. Pitea — Bemerkungen und Beiträge zu den Bestimmungsverfahren der 7. Rumänischen Pharmakopoea 429

NEUE RUMÄNISCHE ARZNEIMITTEL

Cofedol, Sintalgon 439

BUCHBESPRECHUNGEN

REFERATE

FARMACIA Nr. 7/1962

SUMAR

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Pag.

Prof. **V. Galea**, **Maria Arieşan** — Aprecierea preliminară a concentraţiilor maxime admisibile de substanţe străine din alimente şi impurităţi din medicamente 385

Farm. dr. **A. Opari**, farm. dr. **D. Monciu**, dr. **Constanţa Rău**, laborant **Marie-Jeanne Apostol** — Contribuţii la prepararea şi controlul unor forme farmaceutice cu amidazin 391

Farm. dr. **I. Popa**, farm. **Angela Voicu** — Dozarea complexonometrică a diabetamidului şi cicloralului 399

Farm. ing. **O. Contz**, farm. **Marcela Gheorghiu**, dr. **Al. Iuracec** — Studiul cromatografic al migrării alcaloizilor din speciile Aconitum callibotryon Rchb., Aconitum romanicum Wol. şi Aconitum tauricum Wulf. 403

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

Prof. **C. Popescu**, ing. **C. Pîslăraşu**, farm. **Nadejda Pîslăraşu** — Model de dispozitiv pentru determinarea rezistenţei tabletelor 409

Farm. **Gh. Dăianu**, farm. **Eva Bzduch**, farm. **Stela Manu**, farm. **Georgeta Frăţilă**, chim. **Sara Fischer**, chim. **M. Farcaş** — Prepararea soluţiei injectabile de novocaină la nivelul farmaciei Spitalului Baia Mare 419

Elena Ioachimescu, **R. Zitti**, **V. Ionescu** — Contribuţii la studiul metodologiei de control a ceaiurilor medicinale 425

FARMACOPEEA

V. Arieşan, **F. Danciu**, **I. Kun**, **Z. Cojocaru**, **M. Pitea** — Observaţii şi contribuţii pe marginea reacţiilor de identificare din Farmacopeea Romînă, ediţia a VII-a 429

NOI MEDICAMENTE ROMÎNEŞTI

Cofedol. Sintalgon 439

RECENZII

REFERATE

I. P. 2 c. 2464

Lei 6

E 2159

R

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. GOTTERBARM (Timişoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. A. LABUD (Deva),, prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M. VASILESCU

8

August 1962

EDITURA MEDICALĂ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

Стр.

П. К. Алиев — Растения, эфирные масла которых содержат ациклические терпены 449

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г. Чоголя, Г. Мораит, Н. Теодореску, Сильвия Крянга, Нирвана Никоарэ — — Новый метод волюметрического определения свинца 457

П. Ионеску-Стоян, Петра Бан, Е. Савопол, Елена Джорджеску, Дорина Динкэ — К вопросу изучения Secale cornutum. Заметка I. Приготовление инъецируемого раствора 463

В. Галя, Н. Преда, В. Стэнкулеску, М. Гаджиу, И. Питя — Биохимические изменения в результате токсического эффекта анилина, наблюдаемые при экспериментах на крысах 471

А. Константинеску, Т. Стан, Н. Попович — К вопросу электрофоретического выделения стрихнина и хинина из тинктурной смеси 477

Е. Григореску, В. Нуцу, С. Кристя — О фармакогностическом изучении продуктов . . . 483

Ирина Соломон-Ионеску, Домника Попеску, Т. Константинеску — Изучение методов определения метилтиоурацила в таблетках 491

ТЕХНИКА И РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

А. Шпитцер, А. Швейгер, В. Попович — Применение волюметрического метода для определения алюмината меди 497

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

REVUE GÉNÉRALE

Page

P. K. Aliev — Plantes dont les huiles éthériques contiennent des terpènes cycliques . . . 449

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, N. Teodoresco, Silvia Creangă, Nirvana Nicoară — Une nouvelle méthode de dosage volumetrique du plomb 457

P. Ionesco Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Elena Georgesco, Dorina Dincă — Contribution à l'étude de l'ergot de seigle. Note I. Préparation de la solution injectable . 463

V. Galea, N. Preda, V. Stănculesco, M. Gagiu, I. Pitea — Les modification biochimiques dues à l'influence toxique de l'aniline, expérimentée sur des rats 471

A. Constantinesco, T. Stan, N. Popovici — Contribution à la séparation électrophorétique de la strychnine et de la quinine contenues dans un mélange de teinctures . . . 477

E. Grigoresco, V. Nuțu, S. Cristea — Contribution à l'étude pharmacognostique des produits flores et fructus Crataegi (Crataegus monogyna Jacq) 483

Irina Solomon Ionesco, Domnica Popesco, T. Constantinesco — L'étude des méthodes de dosage du méthyl-thiouracile des comprimés 491

TECHNIQUE ET RATIONALISATION DU TRAVAIL

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — Méthode volumétrique appliquée á la détermination de l'aluminate de cuivre 497

ANALYSES

REVUE

ORSZÁGOS·MŰSZAKI·KÖNYVTÁR· 1883

FARMACIA

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ
Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telefon 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 8 AUGUST 1962

Plante ale căror uleiuri eterice conţin terpeni aciclici

Prof. P. K. Aliev

I. *Laserpitium hispidum* M.B., din familia Umbeliferelor, conţine în fructe circa 3% ulei eteric, compus în special din geraniol (40—43%).

Caropodium platycarpum (Boiss et Hazsskn), B. Schischk, din familia Umbeliferelor conţine în fructe 0,7—2,5% ulei eteric care cuprinde 84% linalol. Din linalol şi izomerul său, geraniol, prin oxidare, se poate obţine citral.

Coriandrum sativum L., din familia Umbeliferelor, conţine în fructele sale 0,8—1% ulei eteric, compus în special din linalol (60—70%), geraniol şi citral. Fructele şi uleiul se utilizează în medicină în calitate de carminativ.

Citrus limon Burm., din familia Rutaceelor, conţine 4—5% ulei eteric, a cărui principală parte componentă este reprezentată prin geraniol şi citral 4—7%. Coaja mai conţine limonen. Pericarpul lămîii este deosebit de bogat în uleiuri eterice. Din ulei de lămîie, prin fracţionare, se obţine citralul care se foloseşte în formă de soluţie alcoolică 1—3% în tratamentul bolii hipertonice.

Schizandrae chinensis (Turcz) Baill., din familia Magnoliaceelor, conţine în miezul fructelor circa 0,3% ulei eteric, care cuprinde citral. Sub formă de tinctură *Schinzandrae chinensis* se foloseşte ca tonic.

Citrus unshiu Marc., din familia Rutaceelor, conţine în coaja plantelor coapte pînă la 5% ulei eteric, format din geraniol, linalol ş. a. În general, uleiurile eterice ale mandarinului se folosesc în industria parfumeriei.

Nepeta cataria L., din familia Labiatelor, are în părţile aeriene circa 0,9% ulei eteric, a cărui componentă principală este citralul.

Melissa officinalis L., din familia Labiatelor, are în frunze circa 0,2—0,3% ulei, cu miros de lămîie, care conţine citral. Se foloseşte ca hipotensiv şi antipiretic.

Libanotis transcaucasica Schischk, din familia Umbeliferelor, conţine 4% ulei eteric, format din felandrer ($C_{10}H_{16}O$), geraniol ($C_{10}H_{18}O$) şi sescviterpen ($C_{15}H_{24}$).

Citrus aurantium L., din familia Rutaceelor, conţine în coaja fructelor sale pînă la 7% ulei eteric care, la rîndul său, cuprinde terpeni aciclici, substanţe amare şi heterozidul hesperidină. Coaja se foloseşte ca un stomahic amar în formă de tinctură şi ca elixir complex de portocală.

Rosa damascena Mill. și *Rosa centifolia* L., din familia Rosaceelor, cuprinde în flori 0,1—0,2% ulei eteric, ale cărui principale părți componente sînt geraniolul (50%) și citronelolul. Uleiul de roze se folosește îndeosebi în parfumerie.

Pelargonium zonale (L.) Ait., *P. radula (cav)* L. Herit. ș. a., din familia Geraniaceelor. În R.S.S. Azerbaidjană se mai cultivă și *Pelargonium roseum* care conține ulei eteric. Frunzele și părțile superioare înflorite de *Pelargonium roseum* conțin 0,1—0,2% ulei eteric, a cărui principală parte componentă este constituită din: geraniol, citronelol, precum și alți terpeni aciclici.

Salvia sclarea L., din familia Labiatelor, cuprinde în partea florală pînă la 1% ulei eteric, compus din esterul linalolului cu acidul acetic (50—70%), și linalol. Uleiul eteric din *Salvia sclarea* L. se folosește în industria parfumeriei. În afară de aceasta, în Azerbaidjan se întîlnesc și alte cîteva varietăți: *Salvia glutinosa* L., în ale cărei frunze se găsește 0,2% ulei eteric; *Salvia verticillata* L., ale cărei părți verzi cuprind 0,05—0,08% ulei eteric.

II. *Plante ale căror uleiuri eterice conțin sescviterpeni, terpeni monociclici și biciclici*

Acorus calamus L., din familia Arcaceelor, conține în rizom 1,5—2% ulei eteric, a cărui principală parte componentă este reprezentată prin derivați terpenici și sescviterpeni. În practica medicală se folosește tinctura amară (ca stomahic amar).

Biota orientalis (L.) Eudl., din familia Cupresaceelor, conține în frunze 0,75% ulei eteric care cuprinde tuionă. Se folosește ca revulsiv.

Betula pendula Roth, *Betula raddeana* Traut v. și *Betula Litwionowii* A. Doluch., din familia Betulaceelor, mugurii de mesteacăn conțin 3,5—8% ulei eteric (40—46%), compus din alcoolul sescviterpenic biciclic-betulol, liber și combinat. Mugurii și frunzele de mesteacăn se folosesc în infuzii apoase ca diuretic.

Conium maculatum L., din familia Umbeliferelor, conține în frunzele sale 1,8% ulei eteric, a cărui principală componentă este constituită din terpeni monociclici și biciclici.

Valeriana officinalis L. s.l., *Valeriana tiliaefolia* Troytzki și *Valeriana sisymbriifolia* Desf., din familia Valerianaceelor, conține în rădăcinile și rizomii acestor varietăți circa 0,5—2% ulei eteric și acid valerianic liber. În general, uleiul eteric al valerianei reprezintă un ester al borneolului cu acidul izovalerianic — bornilizovalerianat. Se folosește în medicină în compoziția diverselor preparate galenice *(tinctura valerianae simplex, tinctura valerianae aetherea, extractum valerianae spissum, Cardiovalenum).*

Inula helenium L., din familia Compositelor, conține în rădăcini 1—2% ulei eteric. Principala parte componentă a uleiului este formată din alantolactoa, acidul alantolic, alantol și alți cîțiva compuși.

Rădăcina de inula se folosește sub formă de infuzie apoasă și extract ca expectorant.

Calemintha officinalis Monech, din familia Labiatelor, conține în părțile aeriene 0,35% ulei eteric, cu miros de lămîie, cu o proporție mare de pulegonă și mentonă.

Iris germanica L., *Iris sulphurea* C. Koch, *Iris taurica* Ledd., din familia Iridaceelor, conține în rizom 0,1—0,2% ulei eteric care cuprinde irona. Se folosește ca expectorant.

Precum se știe, în Uniunea Sovietică, sursa principală pentru obținerea camforului este pinul siberian. Cercetările efectuate de oamenii de știință din Azerbaidjan au descoperit o serie de plante care conțin camfor.

Dintre acestea fac parte: *Schraderia dracocephaloides* (Boiss) Pobed., *Artemisia fragrans* W., *Pyrethrum balsamita* (L) W., *Pyrethrum parthenifolium* W., *Rosmarinus officianalis* L., *Achillea santolina* L., *Laurus nobilis* L.

În frunzele de *Schraderia dracocephaloides* există 0,2—0,4% ulei eteric care cuprinde în compoziția sa 25% camfor. În florile de *Artemisia fragrans* se află de la 0,3 la 0,5% ulei eteric, cu o proporție de camfor de 20—40%. *Pyrethrum balsamita* conține 0,7—0,9% ulei eteric care are în compoziția sa 24—50% camfor. În partea aeriană a pelinului aromatic se află 1,5—2% ulei eteric cu 20—30% camfor.

Rosmarinus officinalis conține 0,25—0,2% ulei eteric, cu o proporție de 50—55% camfor. În frunzele de *Laurus nobilis* se află circa 1,52% ulei eteric care cuprinde în compoziția sa camfor de dafin, pinen și cineol. În părțile terminale verzi ale rosmarinului se află 0,15—0,8 ulei eteric, alcătuit din camfor, borneol, cineol, pinen ș. a.

În cel de-al doilea grup intră plantele ale căror uleiuri eterice cuprind drept componenți principali borneolul, camfenul, pinenul, acetatul de bornil și alte cîteva substanțe care după oxidare se pot transforma în camfor. Astfel de plante sînt: *Pinus heimata* D. sosn. = *P. Kochiana Klotsch*. În mugurii acestei specii de pin se află un ulei eteric care are în compoziția sa pinen, limonen, silvestren, camfen și esterul acetic al borneolului, în proporție de 3—5%.

Humulus lupulus L., din familia Canabinaceelor, conține în conii maturi un camfor de calitate specială.

După cum se știe, camforul se folosește larg în practica medicală în cazuri de insuficiență cardiacă acută și cronică, în colaps parenteral. În afară de aceasta, camforul intră în compoziția următoarelor preparate galenice: *spiritus camphoratus*, *oleum camphoratum*, *tinctura opii benzoica*.

Tilia caucasica Rupr., *Tilia platyphyllos* Scop., din familia Tiliaceelor, cuprind în frunzele lor 0,038% ulei eteric care conține alcoolul sescviterpenic, farnesonul și alte terpene. Se folosește ca sudorofic sub formă de infuzie.

Erigeron canadensis L., din familia Compositeelor, cuprinde în frunze 0,2—0,5% ulei eteric, compus mai ales din limonen.

Chenopodium ambrosioides L., din familia Chenopodiaceelor, conține în fructe circa 2,5% ulei eteric, partea componentă principală fiind ascaridolul. Uleiul obținut din această plantă, sub numirea de ulei de *chenopodium* se folosește împotriva ascaridelor.

Chenopodium Botrys L. conține în frunze, părțile aeriene și în fructe de la 0,2—1,4% ulei eteric, alcătuit din 60—70% ascaridol.

Poate înlocui *Chenopodium ambrosioides* L.

Juniperus communis L., *Juniperus polycarps* C. Koch., *Juniperus oblonga* M.B., *Juniperus rufescens* Link din familia Cupresacee. În fructele de *Juniperus oblonga* se află 0,5—1,2% ulei eteric, compus din pinen, sescviterpen și camfor de ienupăr. În fructele coapte de *Juniperus poly-*

carpus se află 1,3—1,5% ulei eteric, compus în special din sescviterpen. În fructele de *Juniperus communis* se află de la 0,5 pînă la 2% ulei eteric, compus în special din pinen, cadinen, terpineol și alte terpene. Fructele de ienupăr se folosesc sub formă de ceai, ca diuretic. În uleiul de ienupăr se află circa 50% pinen și 50% cedrol.

Fracțiunea cedrolică obținută din uleiul de ienupăr are proprietăți antiseptice și cicatrizante și este folosită în tratamentul plăgilor deschise în cazuri de osteomielite.

Mentha piperita L., din familia Labiatelor, conține în părțile aeriene de la 0,5 pînă la 2,5% ulei eteric, a cărui component principal este mentolul, mentona și esterul alcoolului mentolului cu acid acetic în proporție de 50%. Din frunzele de mentă se prepară uleiul de mentă, mentolul, tinctura de mentă ș. a. *(oleum menthae piperitae, mentholum, tinctura menthae piperitae* ș. a.).

Mentha pulegium L. conține în părțile aeriene circa 2% ulei eteric, ai cărui constituenți principali sînt mentolul (35%), pulgeona (circa 40%) și mentona care trec ușor în mentol. *Mentha longifolia* Huds *(M. silvestris* L.) conține în frunze pînă la 1,4% ulei eteric (40% pulgeona, mentol și mentona) ; *Mentha aquatica* L. conține în frunze 0,8% ulei eteric, a cărui principal component este carvona.

Petroselinum sativum Hoffm., din familia Umbeliferelor, conține în fructe 2—7% ulei eteric, compus din apiol și pinen. Se folosește ca diuretic.

Tanacetum vulgarae L., din familia Compositelor, conține ulei eteric în flori (1,5—2%) și în frunze (pînă la 0,2%).

Artemisia Hanseniana Bess., din familia Compositelor, conține în părțile verzi 0,2—0,75% ulei eteric, format din circa 50—75% cineol și alte terpene cu proprietăți insecticide. Cineolul cunoscut și sub denumirea de eucaliptol se folosește în afecțiunile căilor respiratorii, datorită proprietăților sale antiseptice.

Artemisia fragrans W. și *Artemisia Szovitsiana* Bess., din familia Compositelor, conține în flori de la 0,5 pînă la 1% ulei eteric, în compoziția căruia sînt terpeni monociclici, printre care și cineolul.

Artemisia absinthium L., din familia Compositelor, cuprinde în părțile aeriene înflorite pînă la 0,5% ulei eteric, uneori și mai mult, de culoare albastru-verzui. Se folosește larg în practica medicală ca tonic amar. Se folosește sub formă de infuzie, tinctură și extract *(tinctura absinthii, extractum absinthii* etc.). În afară de aceasta intră în compoziția picăturilor și tabletelor pentru calmarea durerilor stomacale.

Artemisia annua L. conține în părțile verzi 0,13—0,28% ulei eteric.

Artemisia scoporia Waldst et kit., din familia Compositeelor, conține în partea verde 0,5% ulei eteric, în care se găsește eugenol, acesta din urmă avînd proprietăți insecticide și paraziticide.

Matricaria chamomilla L. și *Matricaria suaveolens* Buchen din familia Compositeelor, cuprinde în paniculele florale 0,12—0,5% ulei eteric care conține diverși derivați terpenoidici, printre care matricina. Florile de mușețel se folosesc intern, ca antiinflamator antispasmodic și carminativ sub formă de tinctură sau infuzie. Extern se folosește în gargare, prișnițe, comprese etc.

În R.S.S. Azerbaidjană sînt larg răspîndite numeroase specii de mușețel insecticid : *Arthemis cotula* L., *Pyrethrum roseum* M.B., *Pyrethrum*

carneum M.B., *Pyrethrum cinerariaefolium* Trev. care conțin uleiuri eterice compuse din esteri ai piretrolonului (cetoalcool), cu acidul crizantemic monobazic și cu eterul metilic al acidului crizantemic bibazic. Acești esteri au proprietăți insecticide.

Laserpitium trilobum (L. Borkh.), din familia Umbeliferelor, conține în fructe 3,2—4,8% ulei eteric, cu miros plăcut, datorit conținutului în limonen.

Apium graveolens L., din familia Umbeliferelor, conține în fructe 2,5—3% ulei eteric, compus în special din limonen.

Pinus silvestris L. și *Pinus eldarica* Medw., din familia Pinaceelor, conține în frunze 0,5—0,6% ulei eteric, compus din diferite terpene și derivații lor (pinen, acetat de bornil, cadinen, limonen ș. a.). Frunzele (acele de pin) și mugurii se folosesc ca diuretice și bechice.

Carum carvi L., din familia Umbeliferelor, conține în fructe 3—7% ulei eteric, compus din 40—50% carvonă; de asemenea, cuprinde limonen. Se folosește ca stomahic și carminativ.

Achillea millefolium L., *Achillea micrantha* M.N., din familia Compositelor, conțin în partea aeriană înflorită 0,1—0,2% ulei eteric; florile conțin 0,2—0,5% ulei eteric, de culoare albastră-verde, compus în special din cineol și alte terpene. Din alte specii de *Achillea* menționăm *Achillea setacea* W.K., *Achillea ochroleuca* Ehrh., care conțin în inflorescențe 0,25—0,66% ulei eteric.

Achillea santolina L. conține 0,15—0,2% ulei eteric, bogat în camfor (50—55%).

Anethum graveolens L., din familia Umbeliferelor, conține în fructe 2—4% ulei eteric, compus în special din carvonă (circa 60%) și limonen. Sub formă de *Agua foeniculi*, datorită proprietăților sale carminative se folosește în special în pediatrie.

Nigella sativa L., din familia Ranunculaceelor, conține în semințe 0,5—1,5% ulei eteric care cuprinde terpene.

Eucalyptus globulus Labill. și alte specii ale familiei Mirtaceelor se cultivă pe scară largă în R.S.S. Azerbaidjană. Frunzele conțin 1,5—2% ulei eteric. Uleiul este format din: cineol, citronelol, limonen și alte terpene. Are proprietăți insecticide. Din frunzele de eucalipt se prepară forme galenice *(oleum eucalypti, tinctura eucalypti)* și *eucaliptol*, folosite în medicină în caz de malarie, scarlatină, difterie și alte afecțiuni. Uleiul de eucalipt se folosește în afecțiunile căilor respiratorii ca antiseptic.

Artemisia vulgaris L., din familia Compositelor, cuprinde în inflorescențele sale 0,1—0,6% ulei eteric care are proprietăți antiseptice și insecticide.

III. *Plantele cu uleiuri eterice care conțin compuși aromatici*

Pimpinella anisum L., din familia Umbeliferelor, conține în fructe 1,5—3% ulei eteric, format din: circa 80% anetol, metil chavicol, o mică cantitate de aldehidă anisică și acid anisic și dintr-o serie de terpene. În practica medicală, fructele uscate de anason și uleiul său eteric se folosesc ca expectorante și carminative.

Pimpinella aromatica M.B., din familia Umbeliferelor, conține în fructe 1,5—3% ulei eteric, compus din circa 90% anetol.

Verbena officinalis L., *Anthoxanthum odoratum* L. sau *Asperula odorata* L. conțin în partea aeriană uleiuri eterice care se compun din cumarină liberă și sub formă heterozidică.

Coronilla varia L., din familia Leguminoaselor, conține circa 0,2% ulei eteric, în compoziția căruia se găsește cumarina.

Melilotus officinalis L. Desr., din familia Leguminoaselor, conține în partea aeriană înflorită cumarină în proporție de 0,4—0,5%. Într-o altă specie, *Melilotus album* Desr., se află 0,6% cumarină. Partea aeriană înflorită colectată în perioada de înflorire se folosește pentru prepararea emplastrului de melilot și pentru obținerea cumarinei. De asemenea, prezintă interes studiul plantei *Melilotus caspius* Lrur și altor specii.

Origanum vulgare L., din familia Labiatelor, conține în partea sa aeriană înflorită 0,3—1% ulei eteric format din 2—6% timol și alți compuși aromatici. Se folosește intern în bolile de piept *(Pertussinum)* ca sudorific și ca stomahic.

Echinophora sibhoripana Guss., din familia Umbeliferelor, conține în părțile sale verzi circa 1% ulei eteric, format în special din eugenol și metil eugenol.

Dianthus armeria L. și *Dianthus orientalis* Adam, din familia Cariofilaceelor, conține în flori 1,02—2,0% ulei eteric, format în cea mai mare parte din eugenol și cîțiva compuși aromatici.

Geum rivale L., din familia Rosaceelor, conține în rădăcini un ulei eteric, în compoziția căruia se află eugenol ($C_{10}H_{12}O_2$), care are proprietăți antiseptice.

Trigonella foenum graecum L., din familia Leguminoaselor, conține 0,15% cumarină.

Anthoxanthum odoratum L., din familia Gramineelor, cuprinde în părțile aeriene un ulei eteric, care conține cumarină.

Artemisia scoporioides A. Grossh., din familia Compositelor, conține în partea aeriană înflorită 0,8—1,2% ulei eteric, format în cea mai mare parte din eugenol. Are proprietăți insecticide.

Foeniculum vulgare Mill., din familia Umbeliferelor, conțin în fructe 3—6% ulei eteric, format din anetol (50—60%), fenchonă (20%), metil chavicol și terpene. La fel ca și anasonul se folosește larg în medicină ca expectorant și carminativ. Se întrebuințează la prepararea *Pulvis liquiritiae compositus* și *Aqua foeniculi.*

Thymus transcaucasica Ronn., din familia Labiatelor, conține în partea aeriană înflorită ulei eteric în proporție de 1,35%, compus din 40—45% timol.

Satureia laxiflora C. Koch, din familia Labiatelor, conține în părțile verzi 0,097% ulei eteric, compus din 30% carvacrol, 20% cimol, 36,42% terpen, fenol ș. a.

Dictamnus caucasicus Fisch., din familia Rutaceelor, conține în fructe pînă la 2% ulei eteric, format din circa 85—90% anetol.

Asperula odorata L., din familia Rubiaceelor, conține, în partea aeriană înflorită, cumarină. Sub formă de infuzie se folosește în afecțiunile inimii și în ale ficatului.

IV. *Plante cu uleiuri eterice a căror compoziție este încă nestudiată*

Althaea officinalis L., din familia Malvaceelor, conține în flori 0,2—0,3% ulei eteric.

Ammi visnaga L., din familia Umbeliferelor, conține în părțile verzi 0,2% ulei eteric.

Helichrysum plinthorcalyx (C. Koch) D. Sosn., din familia Compositeelor, conține în flori ulei eteric. Se folosește sub formă de infuzie în afecțiunile renale și ale ficatului.

Crataegus pentagyna W. et K., din familia Rosaceelor, conține în flori 0,15% ulei eteric. Se folosește ca hipotensiv și pentru îmbunătățirea funcției cardiace.

Sambucus ebulus L. și *Sambucus nigra* L., din familia Caprifoliaceelor, conțin în flori 0,025% ulei eteric. Se folosesc ca sudorifice.

Alhagi pseudoalhagi (M.B.) Dsv., din familia Leguminoaselor, conține în vîrfurile înflorite circa 0,83% ulei eteric, cu miros plăcut.

Nepeta grandiflora M.B., din familia Labiatelor, cuprinde în părțile sale verzi 0,04—0,06% ulei eteric.

Jugulans regia L., din familia Juglandaceelor conține în frunze și în învelișul fructului 0,2—0,3% ulei eteric. În medicina populară se folosește intern ca antihelmintic, în caz de rahitism etc., iar extern, ca cicatrizant.

Loenurus cardiaca L., din familia Labiatelor, conține în partea aeriană înflorită 0,03% ulei eteric. Are proprietăți sedative nervoase și cardiace.

Albizzia julibrissin Dur., din familia Leguminoaselor, conține în flori circa 0,4% ulei eteric, cu un miros aromat puternic.

Ținînd seama de marea importanță economică a producției de plante cu uleiuri eterice în medicină, industria alimentară și parfumerie se impune intensificarea cercetărilor pentru studierea și introducerea lor în practica medicală sau în ramurile respective ale industriei.

Articol intrat în redacție la 24.IV.1962.

Indicele de clasificare: 615.32 : 547.913

REFERATE

ANALIZA CALITATIVĂ A CÎTORVA SULFAMIDE PRIN CROMATOGRAFIE PE HÎRTIE, **M. E. Sophoulis**, Ann. Pharm franç., 1961, nr. 9—10, p. 593.

Autorul extinde metoda analizei cromatografice pe hîrtie la un grup de substanțe care nu posedă funcțiuni — NH_2 libere (probabil sulfacetamida, phtalilsulfatiazol, succinilsulfatiazol). După ce menționează dificultățile inerente aplicării acestei metode la aceste sulfamide, expune un mod de lucru care permite să le rezolve. Această metodă simplă și practică poate fi aplicată cu succes la analiza preparatelor obținute prin asocierea acestor 3 sulfamide, fie singure, fie combinate cu alte sulfamide.

Metoda ar permite verificarea purității lor și ar putea figura printre încercările prevăzute de diverse farmacopée.

Manon Stoenescu

TEHNICA CROMATOGRAFICĂ DE IDENTIFICARE A HORMONILOR STEROIZI ÎN PREPARATELE FARMACEUTICE: SOLUŢII ULEIOASE ŞI SUPOZITOARE BIHORMONALE, **E. Litwyn, R. Pérault.**, Ann. Pharm. Franç., 1961, nr. 9—10, p. 598

Cromatografia descendentă în sistemul solvent metanolizooctan permite a se obţine rapid, fără preparaţie prealabilă, identificarea hormonilor ce figurează în compoziţia unei soluţii cu bază de *ol. olivarum.* Asociată examenului polarimetric, permite să se verifice exactitatea formulei. Se poate aplica supozitoarelor mono- şi bihormonale, avînd ca excipient untul de cacao. Procedeul mai poate fi simplificat materialmente, prin întrebuinţarea cromatografiei orizontale.

Manon Stoenescu

ÎMBĂTRÎNIREA SOLUŢIILOR DE ANESTEZIE LOCALĂ CU ADRENALINĂ. CONSERVAREA ŞI DOZAREA ADRENALINEI, **R. Vieillefosse, Ch. Hanegraaff, Houchang Khalili-Varasteh,** Ann. Pharm. franç., 1961, nr. 11, p. 658

1. Autorii constată că soluţiile de novocaină cu adrenalină, întrebuinţate mai ales în anesteziile dentare, prezintă o pierdere progresivă a puterii hipertensoare a adrenalinei care poate atinge 50% după 10 ani de conservare la temperatura ordinară şi aceasta chiar în lipsa oricărei colorări.

2. Metodele de dozare chimice bazate pe reacţiile specifice diolului nu permit punerea în evidenţă a alterării adrenalinei care poate apărea numai printr-un control fiziologic.

3. A fost pusă la punct o metodă de dozare chimică a adrenalinei în soluţiile sale complexe recent preparate.

4. Pierderea activităţii adrenalinei în soluţiile bisulfitice diluate este cu siguranţă de origine foarte complexă.

În afară de o racemizare parţială, par să intervină diferite fenomene chimice la nivelul lanţului lateral, în cursul cărora bisulfitul ar juca un rol important.

Pe de altă parte, bisulfitul pare să apere, în mod eficace, cei 2 oxidrili fenolici de oxidare şi influenţa sa se manifestă mai ales cînd nu este întrebuinţat în exces.

5. Pe plan practic, un vasoconstrictor mai puţin puternic ca 3,4-dihidroxifenolaminopropanol se arată mai stabil ca adrenalina; mai mult, întrebuinţarea sa la o concentraţie de 5 ori mai mare, pare să contribuie la o stabilitate de acţiune mai bună.

Manon Stoenescu

FARMACIA
vol. X, nr. 8, anul 1962

O nouă metodă de dozare volumetrică a plumbului

Prof. Gh. Ciogolea, farm. Gh. Morait, farm. N. Teodorescu, farm. Silvia Creangă, farm. Nirvana Nicoară

Lucrare efectuată în laboratorul de chimie analitică din facultatea de Farmacie, București

Plumbul este un element cu numeroase întrebuințări; el intră, de asemenea, în compoziția unor forme farmaceutice și se întîlnește deseori ca impuritate în produșii medicamentoși cu întrebuințare curentă. De aceea analiștii caută să stabilească metode, în același timp precise și ușor de aplicat, pentru determinarea acestui element.

În literatura de specialitate sînt citate numeroase metode de dozare a plumbului, atît chimice (gravimetrice și volumetrice), cît și metode fizicochimice de analiză.

Metodele gravimetrice folosesc proprietatea ionului Pb^{2+} de a forma cu numeroși reactivi precipitate greu solubile. Dintre acestea amintim: dozarea sub formă de metal (1, 2, 3), sulfură (4, 5, 6), sulfat (7, 8), cromat (9, 10, 11), oxid (12), iodat (13), sulfit (14), tiocianat bazic (15) etc.

Pentru dozarea gravimetrică a plumbului s-au folosit și numeroși reactivi organici, ca de exemplu: tionalida (16, 17), mercaptobenzotiazolul (18, 19), mercaptobenzimidazol (20), acidul oxalat hidroxamic (21), ditiocarbamat alcalin (22), dialilbis-tiocarbamil hidrazina (23), anilida acidului hidrazin N. N'-bistiocarbamic (24), monofenil, monoalil și mononaftilhidrazidodicarbontioamida (25), acidul salicilic (26), tioureea (27), oxina (28) etc.

Metodele volumetrice se bazează, fie pe trecerea plumbului într-un compus greu solubil, cu ajutorul unui reactiv întrebuințat în exces, după care se dozează excesul de reactiv sau anionul legat de plumb, fie că metoda de dozare se bazează pe trecerea plumbului într-o combinație complexă. Astfel, ionul Pb^{2+} se poate doza precipitîndu-l sub formă de cromat care se dizolvă în acid diluat, iar acidul bicromic se dozează cu $FeSO_4$ în prezența difenilaminei sulfonate. În această dozare se pot folosi și indicatori chimioluminescenți (29), sau fenantrolina feroasă (30).

Unii autori (31) recomandă dozarea ionului Pb^{2+} prin titrare cu molibdat de amoniu, folosind taninul ca indicator extern. Alți autori (32) precipită plumbul cu oxalat, după care dozează excesul de oxalat de permanganatometric. S-a preconizat și precipitarea cu tionalidă, după care precipitatul se dizolvă într-un amestec de acid acetic și sulfuric și tionalida

pusă în libertate se dozează iodometric (33). Sau se precipită cu periodat de sodiu sub forma de $Pb_3H_4(Io_6)_2$, se separă precipitatul, se tratează cu o soluție de arsenit în exces, în mediu acid, după care se retitrează excesul de arsenit cu o soluție de iodat alcalin (34).

Se poate titra și cu o soluție de NaOH, folosind crezolftaleina ca indicator (35).

În ultimul timp se folosesc pe scară tot mai întinsă metodele complexonometrice. Dozarea complexonometrică se poate face prin titrare directă cu o soluție de complexon, întrebuințînd ca indicator negrul de eriocrom T (36, 37, 38), albastrul de Congo-briliant (39), sulfosalicilatul feric (40), ferocianura ferică (41), violetul de pirocatehină (42), ditizona (43), sau dozarea se poate face indirect, precipitînd ionul Pb^{2+} cu bismutiol II, apoi se dizolvă precipitatul obținut într-un exces de soluție titrată de complexon III, excesul de complexon retitrîndu-se cu o soluție de $MgSO_4$ (44), sau cu o soluție de $ZnSO_4$ (45) etc.

În literatura de specialitate sînt indicate și alte numeroase metode de dozare a plumbului, ca de exemplu : titrarea cu o soluție de sulfat de sodiu, în prezența complexului thoriu-violet de pirocatehină ca indicator (46), titrare cu o soluție de dietiltiocarbaminat, în prezența ditizonei ca indicator (47, 48), printr-o metodă iodometrică indirectă (49), prin titrare cu tartrați în mediu alcalin (50), prin titrare cu acid ascorbic în prezența albastrului de variamină B (51), prin precipitarea ionului Pb^{2+} cu o soluție de KSCN și piridină și dozarea excesului de KSCN cu o soluție de $AgNO_3$, în prezența difenilcarbazonei ca indicator (52), folosind acidul paraamino-ortooxibenzoic (53).

Pentru dozarea plumbului s-au folosit și metode de titrare în mediu neapos, bazate pe proprietatea acetatului de plumb de a se solubiliza în acid acetic anhidru (54) pentru titrare folosind acetatul de vanadil.

În scopul de a pune la îndemîna laboratoarelor pentru controlul medicamentelor o metodă volumetrică expeditivă și ușor de aplicat, am făcut o serie de cercetări în cursul cărora ne-am oprit la proprietățile plumbului (element și ion) deduse din structura electronică. Dintre acestea am reținut următoarele: plumbul este un element cu caracter slab electropozitiv ($E_0 = -0,126$ v).

Ionul Pb^{2+}, avînd pe ultimul înveliș 18 + 2 electroni, este ușor polarizabil, dînd naștere la numeroși compuși greu solubili în apă. Astfel, cu ionul J^- formează PbJ_2 ($P_s = 2.10^{-9}$) ; acesta se lizolvă în exces de reactiv, trecînd în complexul $(PbJ_4)^{2-}$ etc.

Pe aceste însușiri ale plumbului ne-am sprijinit cercetările care fac obiectul lucrării de față.

Afinitatea mare pentru electroni a ionului Pb^{2+} ne-a determinat să ne gîndim la stabilirea unei metode de dozare bazată pe seria tensiunilor în care plumbul să fie deplasat de către un metal cu un potențial normal mai negativ (de exemplu, zincul). Ne-am oprit asupra zincului deoarece problema dozării ionului Zn^{2+} a fost rezolvată de noi într-o lucrare anterioară.

Reacția de deplasare a plumbului din combinațiile sale de către zincul metalic poate fi folosită cu succes în determinările cantitative, așa cum o arată, atît considerațiile teoretice, cît și datele experimentale.

Dacă în soluţia unei săr de plumb se introduce zinc metalic, are loc următoarea reacţie:

$$Pb^{2+} + Zn = Zn^{2+} + Pb$$

Zincul este oxidat trecînd în soluţie, iar plumbul este redus şi se precipită cantitativ.

Calculînd valoarea constantei echilibrului redox, am găsit:

$$K = \frac{(Zn^{2+})}{(Pb^{2+})} = 8,54.10^{21}$$

Această valoare ne arată că zincul se va dizolva şi plumbul va precipita din soluţie pînă cînd concentraţia ionului Zn^{2+} va fi de $8,54.10^{21}$ sau mai mare decît concentraţia ionului Pb^{2+}. De aci rezultă că zincul va scoate practic tot plumbul din soluţie.

Sarea de zinc rezultată din reacţie se titrează, fie cu o soluţie de NaOH 0,1 n, folosind doi indicatori: roşul de metil şi fenolftaleina, fie cu o soluţie de complexon III, în prezenţa negrului eriocrom T ca indicator:

$$Zn^{2+} + 2NaOH = Zn(OH)_2 + 2Na^+$$

$$Zn(OH)_2 + 2NaOH = Na_2[Zn(OH)_4]$$

În cazul cînd sarea de plumb hidrolizează puternic sau este insolubilă în apă, se tratează cu soluţie de KJ pînă la dizolvarea completă, se formează $K_2[PbJ_4]$, după care se deplasează plumbul cu zinc metalic (deplasarea plumbului dintr-o combinaţie greu solubilă se poate face şi direct).

În cercetările noastre am folosit azotatul de plumb şi acetatul de plumb p.a. După numeroase determinări efectuate, s-a reuşit să se realizeze o metodă de dozare a cărei descriere o prezentăm mai jos:

Reactivi necesari:

— Soluţie de KJ 25%

— Soluţie de NaOH aproximativ 0,1 n.

— Soluţie de complexon III 0,05 m.

— Negru de eriocrom T 1%.

— Soluţie-tampon de NH_4OH/NH_4Cl (13,5 g clorură de amoniu, 88 ml amoniac concentrat şi apă distilată pînă la volumul de 250 ml).

— Indicatori: roşul de metil şi fenolftaleina.

Tehnica metodei

Se cîntăreşte la balanţa analitică 0,1—0,3 g sare de plumb, se aduce într-un vas de titrare în care se introduce apoi zinc metalic (aproximativ de 5 ori cantitatea teoretică necesară reacţiei) şi se agită (se poate încălzi uşor la ~50°). Se filtrează printr-un filtru cantitativ, se spală de 3—4 ori cu cîte 10 ml apă distilată. Filtratul obţinut este uşor acid, din cauza hidrolizei sării de zinc. Pentru a evita erorile datorite hidrolizei, se adaugă 1—2 picături roşu de metil şi 1—2 picături HNO_3 aproximativ 0,1 n; indicatorul virează în roşu.

Se neutralizează aciditatea liberă a soluţiei cu NaOH 0,1 n (virajul indicatorului în galben), se adaugă 3—4 picături de fenolftaleină şi se titrează sarea de zinc cu NaOH 0,1 n la roşu persistent.

În calcul se ține seama de numărul de mililitri soluție de NaOH 0,1 n folosiți pentru virajul fenolftaleinei.

1 ml sol. NaOH 0,1 n = 0,0103505 g Pb.

În cazul dozării complexonometrice, filtratul care conține sarea de zinc se aduce la pH 7—10 (cu o soluție-tampon de NH_4OH/NH_4OH, folosindu-se aproximativ 5 ml), se adaugă 0,2 g indicator și se titrează cu o soluție complexon III, la 30—40°, pînă la virajul indicatorului de la roșu la albastru.

Calculele se fac ținînd seama că:

1 ml sol. complexon III 0,05 m = 0,0103605 g Pb.

Tabelul I

Rezultatele obținute la dozarea azotatului de plumb cu o soluție de NaOH 0,1 n

Grame Pb $(NO_3)_2$ luate în lucru	Ml soluție NaOH 0,1 n folosiți la dozare	Grame Pb $(NO_3)_2$ găsite la dozare	Diferența în grame	Eroare %
0,1560	9,33	0,1545	−0,0015	−0,96
0,1949	11,76	0,1948	−0,0001	−0,05
0,1551	9,41	0,1559	+0,0007	+0,45
0,1421	8,58	0,1421	0,0000	0,00
0,2052	12,32	0,2040	−0,0012	−0,58
0,2362	14,17	0,2347	−0,0015	−0,63

Tabelul II

Rezultatele obținute la dozarea complexonometrică a azotatului de plumb

Grame Pb $(NO_3)_2$ luate în lucru	Ml soluție complexon III 0,05 m folosiți la dozare	Grame Pb$(NO_3)_2$ găsite la dozare	Diferența în grame	Eroare %
0,1708	10,24	0,1696	−0,0012	−0,70
0,2562	15,36	0,2544	−0,0018	−0,70
0,2041	12,25	0,2029	−0,0012	−0,58
0,1022	6,15	0,1019	−0,0003	−0,29
0,1900	11,42	0,1891	−0,0009	−0,47
0,2078	12,45	0,2068	−0,0010	−0,48

Tabelul III

Rezultatele obținute la dozarea acetatului de plumb cu o soluție NaOH 0,1 n

Grame Pb $(CH_3COO)_2$ luate în lucru	Grame Pb $(CH_3COO)_2$ găsite la dozare	Diferența în grame	Eroare %
0,1235	0,1226	−0,0009	−0,72
0,1603	0,1597	−0,0006	−0,37
0,1103	0,1093	−0,0010	−0,91
0,1302	0,1293	−0,0009	−0,69
0,1245	0,1249	+0,0004	+0,32

Tabelul IV

Rezultatele obținute la dozarea complexonometrică a acetatului de plumb

Grame $Pb(CH_3COO)_2$ luate în lucru	Grame $Pb(CH_3COO)_2$ găsite la dozare	Diferența în grame	Eroare %
0,1419	0,1422	+0,0003	+0,21
0,1330	0,1327	−0,0003	−0,20
0,1285	0,1289	+0,0004	+0,31
0,1031	0,1039	+0,0008	+0,77
0,1162	0,1156	−0,0006	−0,51

Concluzii

Am stabilit o nouă metodă de dozare a plumbului, bazată pe seria tensiunilor electrochimice, deplasînd plumbul din combinații, cu ajutorul zincului metalic. Sarea de zinc rezultată din reacție se dozează, fie cu o soluție de NaOH 0,1 n, folosind doi indicatori (roșul de metil și fenolftaleina), fie cu o soluție de complexon III 0,05 n. în prezența indicatorului negru de eriocrom T.

Metoda este expeditivă și ușor de aplicat în unitățile de control al medicamentelor.

Metoda este exactă, erorile de dozare fiind cuprinse în limitele metodelor volumetrice.

Metoda se poate aplica, atît la produșii solubili, cît și la cei greu solubili.

BIBLIOGRAFIE

1. HETERLENDI — Z. *anal. chem.*, 1941, nr. 122, p. 30.
2. VASINA N. T. — *J. anal. himii*, 1961, XVI, nr. 2, p. 241.
3. SCHÄFER H., BODE H. — *Z. anal. chem.*, 1949, nr. 129, p. 332.
4. TAIMNI K. I., SALARIA G. B. S. — *Anal. chim. acta*, 1954, nr. 11, p. 54.
5. FLASCHKA H. — *Z. anal. chem.*, 1952, nr. 137, p. 107.
6. FLASCHKA H., IAKOBLEVICI H. — *Anal. chim. acta*, 1950, nr. 4, p. 602 și 606.
7. MURAYAMA K. — *J. Chem. Soc. Japan*, 1930, nr. 51, p. 786.
8. SCHULEK E. și BOLDIZSAR J. — *Z. anal. chem.*, 1940, nr. 120, p. 410.
9. GROTE F. — *Z. anal. chem.*, 1941, nr. 122, p. 395.
10. SARUDI — *Z. anal. chem.*, 1943, nr. 125, p. 370.
11. MILLER C. C., CURRIE L. R. — *Analyst*, 1950, nr. 75, p. 467 și 771.
12. TOROSSIAN G. — *Ind. Eng. Chem.*, 1916, nr. 8, p. 331.
13. GENTRY R.H.G., SHERRINGTON L. G., *Analyst*, 1946, nr. 71, p. 31.
14. GASPAR T., ARNAL J., POGGIO MESORANA I. M. — *An. Soc. esp. fis. quim.*, 1947, nr. 43, p. 439.
15. SPACU G., DICK J. — *Z. anal. chem.*, 1927, nr. 72, p. 289.
16. BERG R. și FAHRENKAMPF E. S. — *Z. anal. chem.*, 1938, nr. 112, p. 161.
17. CIMERMAN C., ARIEL M. — *Anal chim. acta*, 1956, nr. 14, p. 48.
18. SPACU G., KURAS M. — *Z. anal. chem.*, 1936, nr. 104, p. 88.
19. CIMERMAN C., BOGIN D. — *Anal chim. acta*, 1955, nr. 16, p. 218.
20. KURAS M. — *Collect. Čsl. chem. commun*, 1939, nr. 11, p. 313.
21. RIAZANOV J. P., BADEEVA J. S. — *Ac. zap. Saratov.*, 1954, nr. 34, p. 208.
22. BREMANIS E., SCHAIBLE L., BERGNER K. G., — *Z. anal. chem.*, 1955, nr. 145, p. 18.
23. DUTT N. K., SERMA SEN. P. K. — *Scien. Culture.*, 1955, nr. 6, p. 333.
24. POPPER E., ARITON N., POPA L., CRĂCIUNEANU R. — *Stud. Cercet. Chim. Acad. R.P.R.*, Filiala Cluj, 1956, nr. 7, p. 85 și 89.

25. POPPER E., POPA L., JUNIE V., ROMAN L. — *Stud. Cercet. Chim. Acad. R.P.R.*, Filiala Cluj, 1957, nr. 3—4, p. 26.
26. MURGULESCU G. I., DOBRESCU F. — *Z. anal. chem.*, 1948, nr. 128, p. 203.
27. IAŢIMIRSKI B. K., ASTAŞEVA A. A. — *J. anal himii*, 1953, nr. 7, p. 43.
28. HOVORKA V. — *Chem. Listy*, 1937, nr. 31, p. 273.
29. KENNY F., KURTZ R. B. — *Anal. chem.*, 1953, nr. 25, p. 1 550.
30. SAUNDERS C. B., STACEY G. J. — *J. chem. soc.*, 1949, p. 921.
31. JOLSON şi TALL — *Z. anal. chem.*, 1937, nr. 108, p. 96.
32. FIORE L. — *Ann. chim. app. Roma*, 1949, nr. 39, p. 523.
33. CIMERMAN C., ARIEL M. — *Anal. chim. acta*, 1955, nr. 12, p. 13.
34. WILLARD H. H., THOMSON J. J. — *J. Am. chem. Soc.*, 1934, nr. 56, p. 1 828.
35. DENK G., ALT J. — *Z. anal. chem.*, 1954, nr. 142, p. 357.
36. FLASCHKA H. — *Z. anal. chem.*, 1953, nr. 138, p. 332.
37. FLASCHKA H., PÜSCHEL R. — *Z. anal. chem.*, 1954, nr. 143, p. 330.
38. PŘIBIL R. — *Chem. Listy*, 1954, nr. 48, p. 818.
39. VŘEŠTÁL J., KOTRLY S. — *Chem. Listy*, 1956, nr. 50, p. 1 775.
40. ZAIŢEV B. A. — *Apt. Delo*, 1958, nr. 3.
41. ZALUT JAROSLAV, PLASIL ZBYNEK — *Hutnicke Listy*, 1956, vol. II, nr. 10, p. 617.
42. ANNA JENICKOVA, MALAT M., SUK V. — *Chem. Listy*, 1956, nr. 50, p. 1 113.
43. BOVALINI E., CASINI A. — *Ann. chim. Roma*, 1952, nr. 42, p. 610. idem 1953, nr. 43, p. 887.
44. MAJUNDAR AMIL KUMAR, SINGH BHN RATNA — *Z. analyst, chem.*, 1957, nr. 2, p. 157; GABRILLSON GUNNER — *Metal Finish.*, 1957, vol. 55, nr. 3, p. 56.
45. CIHALIC, DOLEZAL J., SIMON V., ZYKA J. — *Čsl. Farm.*, 1954, nr. 3, p. 84.
46. DRĂGULESCU C., SIMIONESCU T., ANTON R. — *Stud. Cercet. Chim. Acad. R.P.R.*, Filiala Timişoara, 1959, vol. VI, nr. 3—4, p. 27.
47. REINHOLD WICKBOLD — *Chem. Zbl.*, 1956, vol. 5 941.
48. BOBTELSKI MORDECHAI, RAFAILOFF RAFAEL — *Anal. chim. acta*, 1957, vol. 16, nr. 4, p. 321.
49. PRIBIL R., CIHALIK J. — *Chem. listy*, 1955, nr. 1, p. 51.
50. TIMBREL E. M., DERENOVSKI V. I. — *Tr. Kievsc gidromet*, 1956, nr. 5, p. 181.
51. ERDEY L., PALOŞ L. — *Z. anal. chem.*, 1956, nr. 6, p. 401.
52. SPACU GH., IANCU CORNELIA — *Anal. Univ. C. I. Parhon*, Seria Şt. naturii, 1956, nr. 11, p. 109.
53. VASINTINSKI A. J. — Nekătorîie, voprosî farmaţii, Gosmedizdat, Kiev, 1956, p. 133.
54. TOMICEK O., STODOLOVA A., HERMAN M. — *Chem. Listy*, 1953, nr. 47, p. 516.

Articol intrat în redacţie la 14.III.1962.

Indicele de clasificare: 615.739.15:545.2 615.7—014.2:545.2

FARMACIA
vol. X, nr. 8, anul 1962

Contribuții la studiul cornului de secară

Nota 1. PREPARAREA SOLUȚIEI INJECTABILE

Prof. **P. Ionescu Stoian**, farm. **Petra Ban**, farm. **E. Savopol**, farm. **Elena Georgescu**, farm. **Dorina Dincă**

Lucrare efectuată în Laboratorul de tehnică farmaceutică din cadrul facultății de farmacie, București

La noi în țară, ca și în alte țări, s-au semnalat adesea variații în acțiune la extractul de corn de secară și uneori s-au găsit chiar extracte lipsite de alcaloizi. Asemenea observații par mai frecvente la preparatele injectabile. Adesea în țara noastră, ca și în alte țări, s-au găsit extracte cu alcaloizi în cantitate mai mică sau chiar absenți. F. R. VII prevede un conținut minim de 0,05 alcaloizi la sută.

Aceste variații în conținut se datoresc următoarelor cauze principale: 1) folosirii unui drog necorespunzător; 2) fragilității alcaloizilor; 3) utilizării unei metode extractive necorespunzătoare.

La prepararea extractelor de corn de secară, multă vreme s-a folosit în țara noastră numai drogul recoltat din flora spontană. Cornul de secară din flora spontană are un conținut foarte variat în alcaloizi și din cauza acestei variații s-a încercat o îmbunătățire.

Pe baza unor tulpine selecționate în cadrul I.C.S.M.C.F. în anul 1959, s-a trecut la obținerea cornului de secară prin infecție artificială, cu un conținut în alcaloizi care depășește de 5—6 ori valoarea medie în conținut a cornului de secară obținut pe cale naturală.

În afară de materia primă, un rol important îl au condițiile în care se face extracția și în care sînt păstrate preparatele.

Literatura enumeră factorii care favorizează alterarea alcaloizilor, precum și cei care influențează favorabil extracția.

Acești factori pot fi rezumați astfel:

Oxigenul din aer care inactivează 40—60% din alcaloizii conținuți în extractele fluide stabilizate și 77—90% pentru cele nestabilizate în timp de 1 an.

Peroxizii organici rezultați din rîncezirea uleiului gras, precum și peroxizii din eterul folosit la extracție dăunează asupra stabilității alcaloizilor.

pH soluției extractive are un rol important în stabilitatea preparatelor.

Căldura influențează asupra alcaloizilor și duce la izomerizarea acestora.

Lumina accentuează acțiunea celorlalți factori.

Pentru a favoriza extracția și a evita alterarea, s-a recomandat evitarea contactului cu aerul în timpul extracției sau înfiolării, acidularea soluției extractive și adăugarea unor stabilizanți.

În această privință, deși am cercetat foarte multe lucrări, totuși părerile autorilor nu sînt concludente.

În cercetarea noastră am urmărit obținerea unui extract injectabil. Astfel drogul folosit a fost cel obținut prin injectarea artificială, el fiind foarte bogat în alcaloizi.

Cornul de secară folosit de noi avea un conținut de 0,406 g alcaloizi % și 25 % ulei gras.

În paralel, s-a verificat măsura în care degresarea drogului influențează sau nu randamentul la extracție. Din cercetările noastre rezultă că nu se obțin diferențe apreciabile la extracție între drogul degresat și cel nedegresat, ceea ce au observat și alți cercetători.

Este de preferat să se folosească un drog degresat, deoarece prin extracție sînt antrenate și mici cantități de ulei (proporțional cu concentrația alcoolică) care pot duce la preparate nestabile și la dificultăți în dozarea alcaloizilor, din cauza apariției emulsiilor.

În prima parte a lucrării, s-a urmărit dinamica extracției, folosind ca metodă extractivă percolarea și o serie de solvenți, ca: apa cloroformată, neutră și acidulată, alcoolul de diferite concentrații, acidulat și neacidulat, după cum și solvenții anhidri: acetonă, cloroform, eter și diclormetan.

Scopul dinamicii a fost stabilirea celui mai bun dizolvant. Acesta, avînd în vedere folosirea drogului foarte bogat în alcaloizi, care ar fi servit pentru prepararea unui extract fluid mai concentrat, care, prin diluare cu apă la 500 γ pe fiolă, ar fi dus la o soluție injectabilă.

Obțineam în felul acesta o soluție injectabilă prin extragerea directă a alcaloizilor fără concentrare, evitînd astfel acțiunea căldurii.

Din studiul dinamicii extracției care formează obiectul unei alte lucrări, reiese că folosirea apei cloroformate acidulată, ca lichid extractiv, spre a se evita lichide alcoolice, duce la randamente foarte mici și se alterează foarte repede.

Extractele alcoolice în cazul diluării cu apă la o concentrație terapeutică au un conținut alcoolic de 18—31 %, sînt opalescente și se depun în timp, iar prin filtrare nu se clarifică. Au o stabilitate foarte redusă, în 3 luni în prezență chiar de stabilizanți pierd 40 %, ceea ce a dus la efectuarea extragerii alcaloizilor cu solvenți organici anhidri, cu puncte de fierbere scăzute, evitînd în felul acesta căldura ridicată și acțiunea hidrolizantă a apei. Pentru a înlesni trecerea alcaloizilor în dizolvanții organici, s-a procedat la extragerea drogului degresat amestecat cu 10 % oxid de magneziu. În paralel s-a lucrat și cu drog nealcalinizat cu oxid de magneziu pentru a se obține date comparative.

Extragerea s-a făcut prin percolare, folosind ca lichid extractiv eterul etilic, cloroform, acetonă și diclormetan. Eterul etilic a fost purificat în prealabil, pentru a se îndepărta peroxizii prezenți.

Din datele obținute am observat că cele mai bune randamente se obțin din drogul amestecat cu oxid de magneziu la extracție în primul rînd cu cloroform apoi cu acetonă, diclormetan și eter.

Extractele eterice sînt slab gălbui, cele acetonice sau cu diclormetan slab portocalii, iar cele cloroformice roșcate.

Percolatele obținute cu solvenții arătați (800 ml lichid extractiv în 100 g drog) au fost concentrate sub presiune redusă.

Lichidul concentrat a fost apoi tratat cu apă acidulată, asigurîndu-se un pH sub 3,5. Acidularea s-a făcut cu acid acetic 1 %, acid ascorbic 1 %,

acid tartric 1%, acid clorhidric 0,25%, acid formic 0,50%, acid glutamic 0,60%.

Pe aceste soluții apoase conținînd săruri ale alcaloizilor cu diferiți acizi s-au făcut dozări imediat după preparare, apoi după 4 luni de conservare la temperatura camerii, după sterilizarea produsului timp de 30 de minute la 100° în vapori fluento și 4 luni de conservare și a acelorași soluții după 10 luni de conservare. Rezultatele sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Solventul	Concentrație %	Alcaloizi		Pierdere %	Alcaloizi după 4 luni și sterilizare 30 de secunde la 100°	Pierdere %	Alcaloizi după 10 luni	Pierdere %
		la preparare	după 4 luni					
Soluție acid acetic	1	0,197	0,157	22	0,119	39,6	0,102	47,8
Soluție acid ascorbic	1	0,225	0,190	15	0,145	35,6	0,078	65,4
Soluție acid clorhidric	0,25	0,250	0,180	28	0,100	60,0	0,015	94,0
Soluție acid formic	0,50	0,232	0,183	21	0,110	52,8	0,019	91,8
Soluție acid glutamic	0,60	0,225	0,198	12	0,180	20,0	0,060	74,0
Soluție acid tartric	1	0,238	0,190	20	0,087	63,3	0,015	93,7

Din rezultatele de mai sus reiese că alcaloizii din percolatul eteric sînt inegal extrași de soluțiile apoase acidulate, cel mai bine comportîndu-se cele cu soluție de acid clorhidric 0,25%, cel mai slab cele cu soluția de acid acetic 1%.

Prin conservare timp de 4 luni fără precauții deosebite, toate soluțiile pierd alcaloizi în proporții variind între 12 și 28%, cele mai stabile fiind acelea care conțineau acid glutamic sau acid ascorbic.

Se mai observă, cu ocazia sterilizării, că acidul glutamic și ascorbic își manifestă acțiunea de protejare față de alcaloizi, atît în timp, cît și la încălzire. De asemenea, se constată că acidul acetic are o comportare ca stabilizant superioară celorlalți acizi, la o conservare prelungită.

În urma constatărilor făcute privind, pe de o parte, neta degradare a alcaloizilor în timp în mediu apos, iar pe de altă parte ținînd seamă de faptul că soluțiile obținute sînt prea acide, și ridicarea pH peste 3,5 duce la precipitarea și respectiv eliminarea alcaloizilor la filtrarea soluției injectabile, am înlocuit apa cu uleiul de floarea soarelui.

Astfel, tehnica preparării soluției injectabile s-a modificat în felul în care urmează: soluția de alcaloizi totali obținută prin percolare cu eter (8:1) s-a redus prin distilare sub presiune redusă la 50 ml, s-a amestecat cu ulei de floarea soarelui sterilizat și s-a îndepărtat restul de eter (prin distilare sub presiune redusă). În acest fel sînt transferați în uleiul de floarea soarelui toți alcaloizii din extractul eteric. S-a diluat apoi cu ulei de floarea soarelui la concentrația de 500 γ/ml alcaloizi totali. Determinarea alcaloizilor din soluția uleioasă s-a executat astfel: 5 ml soluție injectabilă uleioasă s-a diluat cu 15 ml eter de petrol și s-a agitat de 4 ori (7:5:5:3) cu soluție de acid tartric 1%. Stratul apos separat s-a filtrat, iar asupra a 2 ml soluție s-a efectuat determinarea clasică a totalului de alcaloizi.

Soluția este limpede, ușor tolerată de țesuturi, iar după 4 luni conținutul în alcaloizi a fost găsit neschimbat, totuși după o conservare de un an în soluție injectabilă uleioasă s-au regăsit numai 67,8% din alcaloizi.

Studiul stabilității soluției uleioase se continuă în prezență de antioxidanți.

Pentru că, după cum se știe, resorbția principiilor active din soluții uleioase este mai înceată, s-a recurs la alt vehicul anhidru folosit la prepararea soluțiilor injectabile, la etilenglicol și propilenglicol. Acești solvenți dizolvă bine toți alcaloizii secarei cornute extrași cu eter, cloroform, acetonă sau diclormetan, astfel încît trecerea alcaloizilor extrași de acești solvenți, în glicoli, se poate efectua la fel ca și la prepararea soluției injectabile uleioase.

Dacă soluția este opalescentă sau tulbure, urmează a fi spălată cu eter de petrol pentru îndepărtarea urmelor de ulei gras neseparat la degresarea drogului cu eter de petrol.

Dozarea alcaloizilor din această soluție se face direct diluînd 0,1 ml soluție injectabilă **cu 1,9** ml soluție 1% acid tartric și continuarea determinării după metoda clasică. Soluția-etalon pentru comparație se prepară din etilen sau propilenglicol (0,014 g ergotamină-bază în 10 ml) și se tratează la fel ca soluția injectabilă.

Soluțiile injectabile sînt clare, slab gălbui sau galbene, după cum au fost preparate din extractul eteric sau cloroformic.

La sterilizare, timp de 30 de minute la 100°, soluțiile se închid la culoare, dar conținutul în activitatea biologică rămîne neschimbat. În timp de 6 luni se observă o scădere a principiilor active cuprinsă între 15 și 20%.

Atît soluțiile injectabile apoase, cît și cele în glicoli sînt influențate de lumină, cînd soluțiile apoase se colorează în verde-albastru, iar cele în glicoli în galben-brun. Intensitatea de culoare este proporțională cu concentrația în alcaloizi și iluminarea (lumina solară directă sau difuză). O dată cu colorarea, soluțiile expuse timp de 20 de zile la lumina solară devin practic inactive.

Pentru a preveni fenomenele de oxidare accelerate de lumină, s-au preparat soluții apoase la care s-au adăugat stabilizanți : 1% acid tartric stabilizat cu 0,05% rongalită și soluții apoase conținînd 1% acid ascorbic stabilizate cu 0,03% hidrosulfit de sodiu sau 0,05% tiouree sau rongalită sau 0,10% urotropină sau 1 picătură soluție formaldehidă 40% în 100 ml soluție injectabilă ; soluții în propilenglicol cu alcaloizi extrași cu acetonă conținînd 0,05% pirosulfit de sodiu sau 0,10% E.D.T.A. sau rongalită și soluții în propilenglicol cu alcaloizi extrași cu eter conținînd 0,05% pirosulfit de sodiu sau 0,10% E.D.T.A., acid galic, rongalită sau 1 picătură la % formaldehidă 40% sau 0,03% hidrosulfit de sodiu sau 1% acid ascorbic.

Rezultatele după 6 luni de conservare sînt trecute în tabelele II și III.

Tabelul II

Stabilitatea soluțiilor apoase de alcaloizi acidulate cu acid ascorbic 1%

Stabilizanți	Concentrație %	Culoarea		Pierdere în 6 luni %
		La preparare	După 6 luni	
Fără	—	Incolor	Galben	36
Rongalită	0,05	Incoloră	Galben deschis	8
Hidrosulfit	0,03	Incolor	Incolor	40
Tiouree	0,05	Incoloră	Galben-verzui	18
Formaldehidă	1 picătură	Incoloră	Galben-deschis	40
Urotropină	0,1	Incoloră-opalescent	Galben cu reziduu	100

Tabelul III

Stabilitatea alcaloizilor în propilenglicol (extragere din acetonă)

Stabilizant	Concentrație %	Colorația		Pierdere în 6 luni %
		La preparare	După 6 luni	
Fără	—	Brun	Brun închis cu reziduu	16
Bisulfit de sodiu	0,05	Brun	Roșu vișiniu cu fluorescența albastră	18
E.D.T.A.	0,10	Brun	Brun închis cu reziduu	50
Rongalită	0,10	Brună, cu decolorare și tulbureală		2

Tabelul IV

Stabilitatea alcaloizilor în propilenglicol (extragere din eter)

Stabilizant	Concentrație %	Colorația		Pierdere % după 6 luni
		La preparare	După 6 luni	
Fără	—	Galben deschis	Galben brun	20
E.D.T.A.	0,10	Galben deschis	Verde-galben	53
Acid galic	0,10	Galben deschis	Galben brun cu pp slab	20
Rongalită	0,10	Galben brun cu decolorare slabă	Galben deschis	10
Bisulfit de sodiu	0,05	Galben deschis	Brun deschis	20
Acid ascorbic	1,00	Galben deschis	Galben deschis cu slab reziduu	3
Formaldehidă	1 gtta	Galben deschis	Roz portocaliu	20
Hidrosulfit	0,03	Galben deschis	Galben clar	20
Formaldehidă și hidrosulfit	1 gtta 0,03	Galben deschis	Verde-galben	20

Din încercările de a proteja soluțiile injectabile împotriva oxidării, fenomen întovărășit de colorarea soluției, se fac următoarele observații :

— Soluțiile apoase de alcaloizi în prezență de 1% acid tartric nu sînt stabilizate de rongalită, în timp ce în prezență de acid ascorbic sînt stabilizate de rongalită.

— Soluțiile în glicoli sînt mai stabile în prezență de acid ascorbic decît în rongalită. Acest fapt ne conduce la concluzia că acidul ascorbic este un bun stabilizant pentru alcaloizii secarei cornute, cu condiția ca el să rămînă nealterat, fenomen care are loc în etilenglicol.

În soluție apoasă acidul ascorbic el însuși nu este stabil, deci nu va proteja alcaloizii în prezența rongalitei ; acidul ascorbic acționează la fel ca în soluția de etilenglicol. Prezența de E.D.T.A. în soluțiile cu alcaloizi de secară cornută grăbește degradarea acestora.

Concluzii

Din studiul efectuat se desprind următoarele concluzii :

a) din secara cornută am preparat următoarele tipuri de soluții injectabile :

— soluție apoasă cu pH 3,5 ;

— soluție uleioasă ;

— soluție în etilen sau propilenglicol cu pH 6,5 ;

b) prepararea soluțiilor injectabile se face în două faze :

— extragerea alcaloizilor din drogul degresat după amestecare cu 10% oxid de magneziu și extragere cu eter, acetonă, cloroform, diclormetan ;

— transferarea totală a alcaloizilor prin amestecarea extrasului (adus la mic volum prin distilare sub presiune redusă) cu vehiculul soluției injectabile (soluție apoasă 1% de acid ascorbic, ulei de floarea soarelui sau propilenglicol) și eliminarea restului de solvant volatil ;

c) cel mai bun stabilizant este acidul ascorbic 1% singur pentru soluție în glicoli și asociat cu 0,1% rongalită pentru soluția apoasă. Soluția uleioasă necesită adausul unui antioxidant ;

d) soluțiile injectabile astfel preparate și stabilizate pot fi sterilizate timp de 30 de minute la 100° sau tindalizate, fără a-și micșora acțiunea biologică ;

e) soluțiile trebuie înfiolate în fiole brune și păstrate la întuneric.

BIBLIOGRAFIE

ALLPORT — *C.A.*, 27 562.

BAYER JENÖ — *Magyar Kémiai Folyóiart*, 1958, nr. 64, p. 429—432.

BEKESY M. V. — *Ber. Ung. Pharm. Ges.*, 1943, nr. 19, p. 424.

BERG F. F. — *J. Amer. med. Ass.*, 1936, nr. 25, p. 32.

BÖSWART J. și BLAZEK Z. — *Ref. J.* 1956, nr. 23, p. 80 416.

BREZEZINSKI S., NAJMANOVICZ T., SABINIEWICZ S. — *Farm. Polska*, 1957, nr. 13, p. 68—71.

BUJOR O. — *Farmacia (București)*, 1954, nr. 3, p. 22.

BUJOR O., MANUCHIAN-DRAGOMIRESCU M. — Lucrările Conferinței naționale de farmacie M.S.P.S., 1958, p. 385—391.

BUJOR O., MANUCHIAN-DRAGOMIRESCU M. — *Farmacia (București)*, 1959, nr. 3.

CASPARIS R., BULLET J. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1938, nr. 68, p. 485.

CAZZANI U. — *Ipodermoterapia, ed. a II-a, Roma*, p. 548, 553.

CHAMBON M. — *C.A.*, 1959, 19296.

* * * — Contribution from the denish pharmacopoeia Comission Separata, vol. 1, Kopenhaga, 1950.

CORUBOLO L., GRIMS M., PETRICIC V. — *Sci pharmac.*, 1953, nr. 21, p. 144.

CZAKO L. — *Ber. ung. pharmaz. Gez.*, citată de Gostirner, 1942, nr. 18, p. 42.

DEBSKA W., SPEICHERT H. — *Acta Pol. pharm.*, 1957, nr. 14, p. 137—140.

ESCHENBRENNER H., HOLDERMANN R. — *Süddtsch. Apotheker Ztg.* 1928, nr. 57.

FISCHER P., JORGENSEN, TONNESEN M. — *Dansk Prdsch. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 134.

FUCHS L. — *Sci pharmac.*, 1953, nr. 21, p. 20.

FUCHS L., SOOS E. — *Sci pharmac.*, 1952, nr. 20, p. 25.

GSTIRNER F. — Prüfung u. Verarbeitung von Arzneidrogen, Ed. Springer, Berlin, 1955.

GSTIRNER F., MÜLLER O. — *Pharmazie*, 1956, nr. 11, p. 112.

GSTIRNER F., MÜLLER O. — *Arch. Pharm.*, 1955, 228/60, Caiet 8/9, 393 400.

HECHT M., SCHIRNER W. — *C.Z.*, 1959, 16 727.

HOLDERMANN R. — *Apoth. Ztg.*, 1931, nr. 46, p. 16.

IRGANG M. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1932, nr. 77, p. 1 278.

IRGANG M., STUART E. H., BIBBINS F. E. — *J. Am. Ph. Ass.*, 1934, nr. 23, p. 1 104.
HEDVESSY G. — citat de Gstirner.
MACEK, CERNY, SEMONSKY — *Pharmazie*, 1954, nr. 9, p. 388.
MOSQUEIRA TARIBIO A. — *Farmacognosia*, 1958, nr. 18, p. 167—178.
* * * — *National Formulary*, ed. a 9.
PEKKA HEINÄNEN, MEERI JARVI, MAISA LAHTEEMAKI — *C. A.*, 1959, 14422, d.e.f. și *C.Z.*, 1960, nr. 221.
PEYER W. — *Pharm. Ztg.*, 1934, nr. 618.
PÖHN M. — *Österr. Apoth. Ztg.*, 1953, nr. 7, p. 471.
PRYBILL A., MAURER K. — *Arch Pharm.*, 1928, nr. 266, p. 464.
* * * — Remington Practice of pharmacy, Mack publishing Co. Eastom, Pensilvania, 1956.
ROCHELMEYER H. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1954, nr. 94, p. 1.
ROWE L. W., SCOVILLE W. L., — *J. Am. Ph. Ass.*, 1931, nr. 20, p. 1 030.
SAMDAHL B., HADLER VIHOVDA EVA — *C.A.*, 1959, 9567; *C.Z.*, 1959, 15444; C.Z., 1960, 9636.
SĂVULESCU A., BUJOR O. — *Analele ICAR*, 1952—1953, nr. 3, p. 597—600.
SĂVULESCU A., BUJOR O., BECERESCU D. — Metode agrotehnice pentru sporirea producției agricole în sud-estul Transilvaniei, 1960.
STOLL, RVEGGER — *C.Z.*, 1950, nr. 54, p. 5 460.
SCHLEMMER F. — *Ref. J. Himii*, 1959, nr. 16, p. 58 118; *Pharm. Weekbl.*, 1958, vol. 93, nr. 6, p. 257—261.
SCHOV S. A., TÖNNESEN — *Dansk Prdsch. Farm.*, 1940, nr. 2, p. 33, citat de Gstirner.
SCHOV S. A., TÖNNESEN — *Dansk Prdsch. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 49, citat de Gstirner.
SCHOV S. A., TÖNNESEN — *Dansk Prdsch. Farm.*, 1940, nr. 14, p. 49, citat de Gstirner.
SCHOV S. A., TÖNNESEN — *Dansk Prdsch. Farm.*, 1948, nr. 22, p. 1, citat de Gstirner.
SCHOV S. A., TÖNNESEN — *Dansk Prdsch. Farm.*, 1949, nr. 23, citat de Gstirner.
SCHUMACHER G. — *Dtsch Apoth-Ztg.*, 1940, nr. 55, p. 312.
SIEGFRIED B., SCHNEIDER — *Pharm. Acta Helv.*, 1953, nr. 28, p. 169.
SILBER A., SCHULZE T. — *Pharmazie*, 1953, nr. 8, p. 675.
SONOL J. — Citat de Gstirner.
SPEICHERT H. — *C.Z.*, 1959, 16727.
STARKE E. — *Süddtsch. Apoth. Ztg.*, 1947, nr. 87, p. 314.
STOLL A. — *Helv. Chim. Acta*, 1945, nr. 28, p. 1 283.
SWANSON E. E. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1929, nr. 18, p. 1 127.
TRZEBINSKI J., LESLAW WICHLINSKI — *Acta Pol. pharm.*, 1959, nr. 16, p. 259—67.
TUDERMAN L. — *Farmac. Tid.*, 1959, nr. 69, p. 567—71, C.Z., 1960, nr. 27, p. 8 951.
TYFCZNSKA-JASKIEWICZ J., GAWRYCH Z. — *Acta Pol. pharm.*, 1957, nr. 14, p. 431—46.
URK VAN — *Cemical Abstracts*, nr. 23, p. 4 014.
VOIGT R. — Dissertation, Berlin, 1957.
VOIGT R. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 297.
VOIGT R. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 522—529.
VOIGT R. — *Pharm. Zentralh.*, 1958, nr. 9, p. 405—412.
VOIGT R., WEISS F. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 212.
VOIGT R., WEISS F. — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 319.
WELLHÖNER H. — *Planta med.*, 1958, nr. 6, p. 420—3.

Articol intrat în redacție la 24.V. 1962.

Indicele de clasificare: 615.711.71

REFERATE

STUDIUL FITOCHIMIC AL FRUNZELOR PLANTEI AESCULUS HYPPOCASTANUM L., **V. N. Spiridonov, A. P. Prokopenko, D. G. Kolesnikov,** Comunicarea I, Mediținskaia Promîșlennosti, 1962, nr. 4, p. 14. (Institutul chimico-farmaceutic din Harkov)

În frunzele acestei plante, autorii au identificat 5 substanțe de natură flavonoidică. Pentru separarea acestor substanțe s-a folosit următoarea metodă: 15 kg de frunze uscate se extrag cu o cantitate de 11 ori mai mare de alcool 96%; extracțiile alcoolice se evaporă în vid. Reziduul obținut este suspendat în 10 l apă fierbinte, se răcește și prin centrifugare se separă din el clorofila și alte impurități insolubile în apă. Pentru purificare, soluția se extrage de 2—3 ori cu un amestec de cloroform alcool (9:1), și se concentrează pînă la volumul 1,5 l și se cromatografiază pe poliamidă, coloana avînd înălțimea de 85 cm și diametrul 12 cm. Pentru înlăturarea substanțelor zaharoase colorante, coloana se spală cu 10—12 l apă și după aceea cu alcool de 50% se face eluarea completă a totalului de flavonoizi. Controlul procesului de eluare se face cu ajutorul reacției ciahidrinice, precum și prin cromatografie pe hîrtie în sistemul n-butanol-acid acetic-apă (4:1:5).

Eluatele se unesc, se concentrează în vid pînă la sicitate și se cromatografiază din soluția apoasă de acetonă 50%.

Precipitatul cristalin de flavonoizi (de culoarea galbenă-citron), care se separă la rece, se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Soluția-mamă, conținînd cantitate apreciabilă de flavonoid se concentrează la sicitate, reziduul obținut se dizolvă în alcool etilic de 96%. Soluția alcoolică după răcire se diluează cu cantitate triplă de eter etilic. Stratul uleios, care s-a format în timp, se separă, iar soluția alcool-eterică se concentrează la sicitate și se cristalizează din soluția apă-acetonică. Precipitatul cristalin separat se unește cu primul. Randamentul în substanțe flavonoidice raportat la frunze uscate la aer este 1%.

Aplicînd metoda cromatografiei pe hîrtie și folosind sistemul sus-menționat s-a putut stabili că amestecul de flavonoizid cristalini conține toți flavonoizii identificați în frunzele plantei.

M. Dobrovici

TIMPUL NECESITAT PENTRU COMPLETA DEFORMARE A SUPOZITOARELOR ȘI CAPACITATEA DE ELIBERARE A MEDICAMENTELOR CA UN INDICE PENTRU ALEGEREA BAZELOR MODERNE (nota II), **L. Krowczynski,** Acta Pol. pharm., 1962, vol. XIX, nr. 2, p. 127—42.

Capacitatea de eliberare a unor medicamente solubile în apă (sulfatiazol sodic, luminal sodic, piramidon, cloral hidrat, clorură de sodiu, lactat de calciu, acid boric), din 24 de baze diferite folosite la prepararea supozitoarelor, a fost încercată prin dializă folosind membrane de celofan; ca solvent se folosește apa, operația făcîndu-se la temperatura de 37°.

Bazele care au avut cea mai bună comportare în ceea ce privește eliberarea medicamentului sînt: witepsol OG și H, untul de cacao și *massa estarinum* B și BB.

Capacitatea de eliberare a medicamentului depinde de punctul de topire al bazei, de prezența suprafeței active și de absența substanțelor adezive; capacitatea de eliberare diminuează la o creștere a concentrației medicamentului și folosirea substanțelor inerte sau lichide.

Tehnica de preparare a supozitorului nu are nici un efect. Solubilitatea medicamentului în baza întrebuințată micșorează eliberarea sa.

Marea varietate de efecte ale variatelor baze asupra diferitelor medicamente, ca și influența multor factori, îndrumă cercetarea pentru găsirea celei mai bune baze pentru fiecare medicament în parte, folosind în acest scop metoda *in vitro*.

I. Popa

FARMACIA
vol. X, nr. 8, anul 1962

Modificări biochimice provenite prin influența toxică a anilinei experimentate pe șobolani

Prof. **V. Galea**, farm. **N. Preda**, chim. **V. Stănculescu**, farm. **M. Gagiu**, chim. **I. Pitea**,

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie, din cadrul Facultății de farmacie, Cluj

Investigațiile privind influența toxică a unor agenți chimici industriali au căpătat în ultimul timp forme complexe; numeroase cercetări experimentale se axează pe urmărirea metabolismului toxicelor în organisme și leziunea biochimică din țesuturi.

În ultimul timp au fost studiate substanțele organice cu nucleu arilic (benzen, toluen, derivați halogenați, fenoli, nitroderivați, amine etc.) care au o mare aplicație industrială. S-a acordat o mare atenție benzenului, pentru că această substanță este punctul de plecare a unor serii întregi de substanțe organice cu nucleu arilic, aplicate în industria sintezelor organice și că se comportă într-un anumit fel, cu trepte de metabolizare asemănătoare, legate de leziuni biochimice analoge, transformarea lor în derivați fenolici cu formarea de sulfoconjugate, sau mercapturice. O deosebită comportare se constată la nitroderivați arilici la anilină și derivații săi (24). Anilina este o substanță toxică a cărei DL_{50} o situează în categoria toxicelor mijlocii; în schimb efectele ei cronice o situează între substanțele foarte periculoase prin acțiunea asupra sistemului nervos central și alterațiile hematice ireversibile. Anilina se metabolizează trecînd printr-o serie de produse intermediare reversibile (19) care pot forma derivați sulfoconjugați, mercapturici, precum și derivatul acetilat. Transformarea de la aminoderivatul arilic la aminofenoli este o treaptă de trecere la chinon-imină și apoi invers. Alte substanțe organice cu nucleu arilic, cu funcție aminică și oxidrilică au acțiuni toxice ireversibile: ß-naftilamina și benzidina care au acțiune cancerigenă confirmată, precum și aminofluorenul, antramina și altele (14).

În cercetările noastre am urmărit influența acestor mecanisme de acțiune asupra metabolismului unor componente din organele principale (vitamine, proteine, enzime etc.), în special acelea care ar putea indica măsuri de protecție chimică, față de aceste reacții (10, 11).

Experiențele au fost făcute pe șobolani, cu anilina și dimetilanilina. Dimetilanilina se întrebuințează ca materie primă de metilare, iar anilina este o substanță de bază la prepararea coloranților și medicamentelor.

Unii dintre noi am putut constata din experiențe anterioare (8) că metabolismul vitaminei A suferă modificări cînd efortul crește, ajungînd la valoarea dublă a conținutului în ficatul șobolanilor supuși efortului. Am presupus că necesitățile de vitamină cresc în efort, datorită unui proces

normal, fiziologic. Se cunoaşte rolul favorabil al vitaminei în refacerea organismului faţă de acţiunea toxică a unor substanţe chimice, cum ar fi derivaţii hidrocarburilor aromatice (3, 12, 13, 26) pe de altă parte că alcoolul etilic provoacă o mobilizare a vitaminei A din ficat. Restabilirea proceselor dereglate are un curs mai rapid cu suplimentul de biocatalizatori (26) şi fundamentează vitaminoprofilaxia şi vitaminoterapia faţă de intoxicaţiile profesionale (22).

S-a lucrat pe şobolani albi tineri, în greutate sub 100 g împărţiţi în 4 loturi : martori, intoxicaţi cu anilină, martori plus vitamina A şi intoxicaţi plus vitamina A. Animalele au primit o raţie alimentară naturală *ad libitum* (10 g pîine, 10 g lapte, 10 g ovăz, 1 g verdeaţă, 0,5 g cazeină, ceea ce reprezintă aproximativ 65 de calorii cu 18% proteine şi 76% glucide). Lotul 2 şi 4 a primit 20 mg clorhidrat de anilină, lotul 1 şi 3 cantitatea corespunzătoare de acid clorhidric. Lotul 3 şi 4 au primit 500 U.I. vitamină A săptămînal. La sfîrşitul experienţelor, după 2 luni, animalele au fost sacrificate, executîndu-se următoarele determinări :

Vitamina A s-a determinat cu metoda Carr-Price (18) aplicată la ţesuturi. S-a lucrat pe 3 g ficat, iar rezultatul s-a exprimat în mg la 1 g ficat.

Catalazele s-au determinat în ficat cu metoda Bach-Zubkova (18) aplicată la ţesuturi (25). Rolul antitoxic al ficatului s-ar datori în mare parte activităţii sale catalazice (20).

Glutationul s-a determinat în ficatul şi splina şobolanilor sacrificaţi, aplicînd metoda Hartner-Schleise (15) pe 0,5—1 g ţesut.

Modificările metabolismului sulfului ridică ipoteza cercetării glutationului în ficatul şi splina animalelor intoxicate cu anilină (1). S. M. Dubaşenskaia (6) arată, de exemplu, că intoxicaţia cu nitroclorbenzen şi anilină la cîine provoacă o creştere a glutationului sanguin ; alţii (13) au constatat, tot în experiment pe cîini, că derivaţii anilinei modifică raportul glutation redus/glutation oxidat, la început avînd loc o scădere, apoi o creştere a acestui raport. Alt autor (21), examinînd mai multe cazuri de tumori (maligne şi benigne), constată că raportul între glutationul total şi cel redus este relativ crescut în carcinom.

Fracţiunile proteice din serul sanguin au fost determinate prin metoda electroforezei pe hîrtie (Schleicher-Schull nr. 2 043 a). Ca soluţie-tampon s-a folosit tampon Michaelis — veronal acetat cu pH = 8,6 la un voltaj de 360 V, timp de 4 ore. Developarea s-a făcut cu amidosschwartz 10 B, iar foreogramele fotometrate.

Rezultatele acestor experienţe sînt redate în tabelul I.

Din tabel se constată că sub influenţa toxică a anilinei nu au loc unele modificări ale metabolismului componentelor naturale ; luînd ca bază greutatea martorilor şi făcînd dezvoltarea lor egală cu 100%, lotul intoxicaţiilor creşte cu 46,2%, iar lotul martorilor cu vitamina A 77,7%, cei intoxicaţi plus vitamina A numai de 53,7%. Rezultă că administrarea vitaminei A influenţează prea puţin dezvoltarea în prezenţa anilinei. În schimb valoarea conţinutului de vitamină A în ficat se micşorează la aproximativ o treime din cel al martorilor. Se pare că sub influenţa repetată şi îndelungată a anilinei au loc procese care se opun celor normale, de acumulare a vitaminei A în ficat, în decursul efortului.

Pe de altă parte, activitatea catalazelor din ficat este în uşoară creştere (aproximativ 30%), dar în acelaşi timp se pare că şi vitamina A în doze mari măreşte puţin catalazele hepatice, fapt considerat în concordanţă

Tabelul I

Modificarea vitaminei A în ficat, a catalazei în ficat și a glutationului în ficat și splină

Nr. crt.	Locul și numărul	Greutatea inițială	Greutatea finală	% creștere	Vit. A mg/g ficat	Catalaze H_2O_2 /g greutate ficat	Glutation total		
							Ficat	mg %	Splină
1	Martor	94,8	146,8	100	++	20,17—27,32 (23,62)	127,1—188,8 (153,5)		70,3—111,3 (78,6)
2	Intoxicații cu anilină	89,6	108,2	46,2	+	29,5—33,09 (30,6)	174,4—250,9 (214,5)		98—156 (134,8)
3	Martori cu Vitamina A	86,8	128,2	77,7	0,58 — 1,25 (0,87)	27,8—35,3	143,6—225,7 (188,8)		82,1—142,6 (96,6)
4	Intoxicații +Vitamina A	95,0	122,8	53,7	0,45 0,89 (0,58)	32,1—41,1 (37,9)	112,8—240 (172,8)		71,8—116,9 (102,7)

cu cele semnalate de M. Niculina (20) în legătură cu intensificarea proceselor de oxidare sub influența toxicelor și în speță a anilinei.

Menționăm că splina animalelor intoxicate prezintă modificări importante mai evidente decît ficatul ; ea este mărită și de culoare închisă, mai ales sub influența dimetilanilinei, a cărei toxicitate o considerăm mai ridicată decît a anilinei cu DL_{50}, la șoarece 285 mg/kg. Glutationul este crescut în splină și ficat, iar administrarea vitaminei A intervine semnificativ, conținutul de glutation apropiindu-l de cel al martorilor. Aceste rezultate le interpretăm în sensul că acțiunea toxică a anilinei poate fi parțial prevenită prin mijloace chimice, în care se pare că vitamina A îndeplinește un rol oarecare. Mobilizarea vitaminei A în ficat și creșterea glutationului în ficat și splină, precum și o tendință de a le readuce la nivelul martorilor în urma administrării suplimentelor de vitamină A ar pleda pentru un rol profilactic față de intoxicația cronică cu anilină. Încercările făcute cu dimetilamină și acțiunea de protecție a vitaminei A, în experiment acut, nu au dat rezultate favorabile.

În tabelul II sînt date modificările fracțiunilor proteice.

Tabelul II

Nr. crt.	Lotul	Albumină + α_1			α_2	$\beta + \gamma$
1	Martori	58,82	46,03	12,79	10,67	30,50
2	Intoxicați	42,05			16,24	41,73
3	Martor + vitamina A	48,69	41,26	7,43	9,78	38,23
4	Intoxicați + vitamina A	53,93	41,74	12,19	8,73	37,32

Rezultă că fracţiunea albuminică prezintă o scădere considerabilă la şobolanii intoxicaţi cu anilină, lucru care reiese din suma albumină + α_1-globulină. Această scădere se poate atribui unui deranjament în funcţia normală a ficatului, cu repercusiune asupra producerii albuminelor. În plus fracţiunile albuminice, avînd rol în eliminarea toxicelor din organism prin capacitatea lor de a lega ionii, ne putem aştepta şi în acest caz la o scădere a lor (16). Acţiunea vitaminei A, se arată favorabilă în restabilirea valorilor fracţiunilor albuminice, dar în acelaşi timp apare o comportare derutantă prin scăderea albuminelor la martorii cu vitamina A, probabil datorită hipervitaminozei (4). O comportare similară se observă şi la α_1-globuline care sînt restabilite la valoarea martorilor şi scăzute în cazul martorilor cu vitamina A.

Mai semnificative snt variaţiile α_2-globulinelor, despre al căror rol catalitic se menţionează în literatură (ceruloplasmina, unul din componenţi), deoarece intervin în oxidarea acidului ascorbic, aminelor aromatice, difenolilor etc. (16). Pare deci naturală creşterea α_2-globulinelor în cazul şobolanilor intoxicaţi cu anilină şi depăşirea cu 50% valoarea martorilor.

Aceeaşi tendinţă de restabilire se observă, atît la martorii cu vitamina A, cît şi la intoxicaţii cu supliment de vitamină A.

ß-globulinele, fiind proteinele cele mai des întîlnite în celule şi avînd proprietatea de a transporta lipide, ar putea juca un rol activ în procesele antitoxice (în special în cazul toxicelor liposolubile, cum este cazul anilinei şi derivaţilor). În sfîrşit mai puţin probabil legate de acţiunea anilinei par să fie γ-globulinele, deoarece răspunsul lor poate fi oricînd pus pe seama altor agenţi. *Efectul favorabil al vitaminei A* asupra fracţiunilor proteinice este fără îndoială parţial. În schimb s-a putut face o apreciere între rezultatele noastre şi datele existente asupra modificărilor proteinelor plasmatice în procesele tumorale, unde se citează o scădere pronunţată a albuminelor şi o creştere a α_2-globulinelor (14, 5, 7). Fără îndoială că observaţiile noastre necesită confirmări ulterioare cu atît mai mult cu cît acţiunea cancerigenă a anilinei nu este certă. Totuşi rămîne rezultatul pozitiv al acestei cercetări, şi anume că suplimentele de vitamină A ar avea oarecare protecţie chimică faţă de intoxicaţiile cronice cu aminoderivaţi arilici.

Concluzii

Experienţe făcute pe şobolani albi confirmă acţiunea toxică ridicată a anilinei, în experimentul cronic. Dezvoltarea animalelor este inhibată, iar metabolismul vitaminei A în ficat este deranjat micşorîndu-se conţinutul cu o treime. Glutationul din ficat şi splină se măreşte cu 40—70%, iar în splină mai pronunţat. De asemenea, se produc tulburări ale fracţiunilor proteice serice, în special scăderea albuminelor şi creşterea α_2-globulinelor.

Administrarea de suplimente de vitamină A, deşi influenţează relativ puţin dezvoltarea şi catalazele, se pare că intervine la echilibrarea glutationului din ficat şi splină şi a fracţiunilor proteice (α_2-globuline). Prin urmare, se poate atribui o oarecare acţiune protectoare chimică în intoxicaţiile cu anilină.

BIBLIOGRAFIE

1. ABDERHALDEN E. — *C.R. Soc. Biol.*, 1927, vol. 97, p. 1 823.
2. ADAM D. H., ROE F. J. C. — *Brit. J. Cancer*, 1953, vol. 7, p. 509—518; din *Ref. J. biol. him.*, 1957, vol. 6, p. 32.

3. BAUMANN C. A. şi colab. — *J. Nutrit.* 1941, vol. 21, p. 431.
4. CANTAROW A., SCHEPARTZ N. — Biochemistry, Ed. Sanders New York, 1954, p. 134.
5. DELMON G. şi colab. — *Ann. Biol. Clin.*, 1954, vol. 12, p. 46—53.
6. DUBAŞINSKAIA S. M. — *Farmakol i Toksikol*, 1940, vol. 3, p. 21—27 din C., 1942, vol. II, p. 1 488.
7. ESSER N., HEINZLER F. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1952, vol. 47, p. 355.
8. GALEA V., COMES V., PITEA I. — *Stud. Cercet. Med.*, Filiala Cluj, 1958, vol. IX, nr. 2, p. 135—140.
9. GALEA V., GAGIU M., PREDA N., STĂNCULESCU V. — Articole şi lucrări ştiinţifice, I.M.F. Cluj, 1959.
10. GALEA V., PUŞCARIU F., TEODORUŢIU C. — *Igiena (Bucureşti)*, 1958, vol. 2, p. 119.
11. GALEA V., TEODORUŢIU C. — *Com. Ses. Şt. I.M.F.* Filiala Cluj, 1955, p. 57.
12. GIAMGROSSI G. — *Arch. Mal. prof.*, 1949, vol. 10, p. 383.
13. GOLDSTEIN I. — *Anal. rom.-sov.* Seria Igienă şi Organizarea sanitară, 1957, vol. 2, p. 45—55.
14. GREENSTEIN J. — The Biochemistry of Cancer, Academic Press, New York, 1954, p. 105—117, 551.
15. HARTNER F., SOHLEISS E. — *Mikrochemic*, 1936, vol. 20, p. 163—179.
16. HUGHES WALTER — The proteine, vol. II, Ed. Neurath, K. Bailey, Academic Press, New York, 1934, p. 663—754.
17. KRUDRIAVŢEV A. A. — Isledovaniia Krovî v veterinarnoi diagnostike, Medghiz, Moscova, 1948, p. 43.
18. LAVROV N. B. — Îndreptar tehnic pentru dozarea vitaminelor, Medghiz, Moscova, 1950, p. 6.
19. LAZAREV N. V. — Substanţe chimice nocive în industrie, vol. I, Ed. tehnică, Bucureşti, 1954, p. 465.
20. NICULINA M. M. — Citat în Jdanov D. A. în probleme de igiena muncii şi boli profesionale, Medghiz, Moscova, 1951, p. 29—36.
21. OSTERBERG A. E. — *C.*, 1938, vol. II, p. 322.
22. SAVITZKI N. N. — Primul ajutor în intoxicaţiile profesionale, Ed. de Stat, Bucureşti, 1954, p. 87—91.
23. STĂNCULESCU V., PREDA N. — Modificări ale fracţiunilor proteice serice la şobolani albi, intoxicaţi cu anilină, Comunicare S.S.M., Secţia de igienă, Cluj, 1959.
24. STENBERG A. I., SILINGER I. I., NAUMOVA L. P., — *Vop. Pitan*, 1954, vol. XIII, nr. 1.
25. SUMMER J. S. The Enzymes-Chemistry and Mecanism of Action, vol. 2, partea I, New York, 1951, p. 429.
26. VITKOVSKAIA G. L. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1939, vol. 16, p. 991.

Articol intrat în redacţie la 22.V.1962.

Indicele de clasificare 615—099 : 547.551.2
613.6 : 547.551.2

REFERAT

O SERINGĂ DE FILTRARE PENTRU STERILIZAREA CANTITĂŢILOR MICI DE SOLUŢII, **G. Smith** şi **J. I. Mitchell**, Pharm. J., 1962, vol. 188, nr. 5 138, p. 337—338

Se descrie o seringă-filtru (5—20 ml) care poate fi folosită pentru sterilizarea volumelor mici de soluţii care conţin substanţe termolabile. Seringa este prevăzută cu o parte detaşabilă în care se fixează un disc metalic şi o membrană (rondelă) prin care se filtrează lichidul. În prealabil piesele seringei sînt sterilizate la autoclav la 115°, timp de 30 de minute.

Încercările experimentale au fost efectuate cu un filtru de acetat de celuloză (oxoid) groasă de 120 μ, cît şi cu un filtru de nitrat de celuloză. Diametrul porilor acestor rondele variază de la 0,5—4 μ. Primul filtru nu este afectat de alcool, eter sau hidrocarburi, dar este solubil în unii esteri şi cetone, pe cînd cel de-al doilea este solubil în alcool metilic, cetone, esteri şi cloroform.

Experimentările bacteriologice au arătat că soluţii conţinînd unele microorganisme (*Serratia marcescens şi Chromobacterium prodigiosum* şi altele) nu se mai găsesc în filtrat şi nici nu se mai dezvoltă dacă filtratul este adus într-un mediu de cultură incubat la 25°, timp de 5 zile.

Alte experimentări făcute cu soluţii de clorhidrat de aneurină, clorhidrat de apomorfină, cianocobalamină şi clorhidrat de lobelină au arătat că filtrele întrebuinţate nu reţin din substanţa activă; verificarea s-a făcut prin dozări spectrofotometrice.

În unele farmacii de spital aceste seringi-filtre sînt folosite pentru sterilizarea soluţiilor oftalmice.

I. Popa

FARMACIA
vol. X, nr. 8, anul 1962

Contribuţii la separarea electroforetică a stricninei şi chininei dintr-un amestec de tincturi

Farm. A. Constantinescu, farm. T. Stan, farm. N. Popovici

Lucrare efectuată în laboratorul de fizică din cadrul Facultăţii de farmacie, Bucureşti

Identificarea principiilor active din preparatele farmaceutice constituie una dintre problemele principale ale Laboratorului de analiza şi controlul medicamentului.

Fireşte că, în cazul amestecului de substanţe conţinînd principii active diferite, separarea şi identificarea acestora este o operaţie mult mai dificilă care necesită aparatură şi metode de lucru speciale.

Pentru exemplificare menţionăm analiza amestecurilor de tincturi la care separarea şi identificarea alcaloizilor conţinuţi este greu de realizat pe cale chimică, cerînd operaţii multiple, laborioase, care conduc adesea la erori, precum şi cantităţi relativ mari de substanţă de cercetat.

În lucrarea de faţă ne-am propus să cercetăm un amestec de trei tincturi şi să stabilim condiţiile de separare a alcaloizilor pe care îi conţin, utilizînd în acest scop electroforeza. Cercetările noastre s-au axat asupra următorului amestec de tincturi :

Rp.
T-ra Chinae } āā 10 g
T-ra Gentianae }
T-ra nucis vomicae 5 g

După cum se ştie, această metodă fizico-chimică de analiză se bazează pe însuşirea substanţelor „orientabile" anorganice şi organice de a migra în cîmp electric pe un suport adecvat (hîrtie de filtru).

În vederea analizei amestecului de mai sus, ne-am folosit de indicaţiile bibliografice referitoare la aplicarea acestei metode pentru separarea alcaloizilor. Astfel Scholtz şi Hagendorn [citat de Sarsunova (1)] separă electroforetic chinina şi cofeina din preparatele farmaceutice cu ajutorul unei soluţii 0,1 N de H_2SO_4.

Paris şi Faugeras (2, 3, 4) realizează separarea cofeinei, teobrominei, atropinei, brucinei, stricninei şi morfinei.

Burma separă pe cale electroforetică chinina, cinconina şi papaverina, localizîndu-le pe benzi de hîrtie după fluorescenţa produsă în lumina ultravioletă, cu lungime de undă de 254 μ.

Decker şi Schreiber (5) separă stricnina de brucină în tampon de acetat, pH 3,5.

Marini-Bettolo și Lederer (6,7) au studiat problema separării stricninei din diferite preparate, folosind tampon o soluție de borat și acid formic 25%.

Sarsunova și Menkynova obțin separarea optimă a chininei și cinconinei din tinctura de China, cu ajutorul soluțiilor tampon cuprinse între pH 8,6 și 9. Autorii menționați indică și posibilitatea separării stricninei și brucinei din extractul sau *tinctura stricni* pe tot intervalul de pH 3—11. De asemenea, arată că o soluție-tampon cu un pH 8,6 este indicată pentru separarea chininei din *tinctura chinae*.

Rezultă așadar că problema separării electroforetice a stricninei și brucinei din amestecul lor sau din *tinctura stricni* este rezolvată.

Metodele indicate în literatură sînt aplicabile numai pentru fiecare tinctură în parte și nu pentru amestecul acestor tincturi ca în formula magistrală pe care am luat-o în studiu.

Aceeași soluție-tampon (pH 8,6) poate servi și în cazul electroforezei tincturii stricni, dar nu și pentru amestecul acestora, deoarece spoturile de alcaloizi developați pe benzile electroforetice corespunzătoare stricninei, brucinei și chininei, separate în aceste condiții, se suprapun.

Numai în mediu acid cu pH 3, se obține separarea netă a stricninei și brucinei de chinină.

În acest caz, primii doi alcaloizi nu apar net separați, diferența dintre distanțele lor de migrare fiind aproximativ 15% ; practic se consideră separați doi alcaloizi numai dacă posedă distanțe de migrare care diferă cu minimum 20%.

La pH 9,0—9,8 se obține separarea stricninei și brucinei din *tinctura stricni;* distanțele lor de migrare diferă cu aproximativ 20%.

În aceste condiții, chinina migrează însă asemănător stricninei și brucinei cu care interferează, făcînd imposibilă separarea simultană a alcaloizilor din amestecul acestor tincturi. Rezultă așadar că separarea alcaloizilor din amestecul acestor tincturi nu se poate face simultan, urmînd indicațiile bibliografice existente și că în acest scop ar fi necesare de efectuat două examene electroforetice : unul pentru separarea chininei, altul pentru separarea stricninei și brucinei, folosind de fiecare dată condițiile de lucru adecvate.

Noi am urmărit înlocuirea celor două examene electroforetice prin unul (singur) și reducerea timpului de migrare la două ore.

Am întrebuințat un aparat de electroforeză alcătuit din redresorul de curent și camera de migrare electroforetică.

Redresorul de curent este alcătuit dintr-un transformator de rețea, o lampă redresoare 3-U_4C = 5 Z_4, o bobină de șoc, doi condensatori de 4mF, o serie de rezistențe, un potențiometru de 5 000, iar ca aparate de măsură un voltmetru cu scală pînă la 500 V și un miliampermetru cu gradații pînă la 25 mA. Construcția camerei de migrare s-a făcut ținînd cont de influența factorilor care intervin în migrarea electroforetică, încît gazul degajat la nivelul electrozilor să nu vină în contact cu hîrtia ; sistemul labirint asigură menținerea pH soluțiilor în care se cufundă suportul de migrare ; atmosfera camerei este repede saturată, limitînd evaporarea.

Nivelul soluțiilor de electrolit este constant în ambele cuve, evitînd efectul de sifonare prin intermediul benzii de hîrtie.

În ceea ce privește alegerea electrolitului, am urmărit întrebuințarea soluțiilor cu forță ionică redusă pentru a putea obține o forță electromotoare, cu producerea unui efect Joule moderat.

În plus se știe că forța ionică slabă a soluției de electrolit conduce la creșterea potențialului de frontieră între faze, după cum o forță ionică foarte redusă diminuează caracterul net al spoturilor separate.

Ca suport al migrării electroforetice am întrebuințat hîrtia Whatman nr. 1, pe care am trasat culoare late de 3 cm.

Pe linia de start al fiecărui culoar am etalat cu ajutorul unei micropipete cîte 0,02 ml soluție de analizat.

S-au folosit următoarele soluții de electroliți:

Soluție pH 11	carbonat de sodiu m/10	28,615 g/l
Soluție pH 8,6	veronal sodic	29,43 g
	acetat de sodiu	19,43 g
	ac. clorhidric N/10	180 ml
	apă dist. ad. 3 litri	
Soluție pH 4,5	acetat de sodiu cristalizat	($3H_2O$) 13,607 g
	acid acetic glacial	6 ml
Soluție pH 1,5	acid formic 2N.	

La extremitățile benzii de hîrtie am aplicat o diferență de potențial de 10,50/cm și intensitate de 0,5 mA/cm. Timp de migrare 120 de minute.

Tincturile examinate au fost preparate după prevederile F.R. VII, iar amestecul lor s-a făcut în proporțiile menționate în formula magistrală.

Distanțele de migrare au fost exprimate în mm, de la linia de start, pînă la linia mediană a spoturilor electroforetice.

S-au examinat electroforetic mai întîi alcaloizii martor-puri, amestecul acestora, apoi tincturile și amestecul lor.

Reprezentarea grafică a pozițiilor ocupate de spoturile de alcaloizi separați electroforetic arată că separarea simultană a stricninei, brucinei și chininei din amestecul tincturilor respective la pH 1,5 este practic posibilă. Tinctura gențiana nu influențează separarea alcaloizilor.

Pentru identificarea spoturilor de alcaloizi, precipitați cu reactiv Dragendorf modificat, am comparat distanțele de migrare ale acestora.

O altă tehnică electroforetică, și anume metoda cromatografică continuă, ne-a permis obținerea unor cantități de substanță suficientă pentru a efectua și unele reacții specifice ale alcaloizilor separați.

În principiu, această metodă constă în aplicarea unui cîmp electric perpendicular față de direcția de irigare cromatografică a hîrtiei de filtru cu electrolit sub forma unui flux continuu de tampon, străbătînd hîrtia de sus în jos.

Alcaloizii migrează astfel în direcția verticală după valorile factorilor Rf respectivi și în același timp sînt deviați în direcție orizontală, după mobilitatea lor electroforetică.

După intensitatea cîmpului electric, viteza de irigare a soluției-tampon și sarcina electrică a particulelor, componenții singulari sînt deviați cu un unghi pentru care:

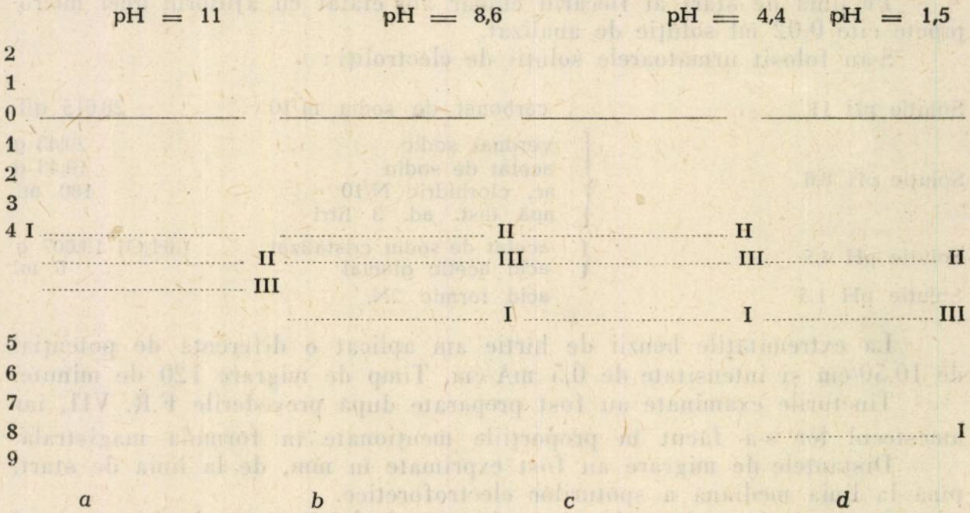
$$Tg\alpha = \frac{\text{viteza de migrare electroforetică}}{\text{viteza de curgere a soluției-tampon}}$$

În această tehnică am întrebuințat hîrtie de filtru Whatman nr. 1 de dimensiuni 20×22 cm, cufundată cu partea superioară într-un vas în care se află electrolitul (acid formic 2 N).

Tabelul I

Separarea electroforetică a stricninei, brucinei și chininei în amestec (reprezentarea schematică)

I = chinină ; II = brucină ; III = stricnină



a = spoturile de alcaloizi se suprapun ;
b = spoturile de alcaloizi sînt insuficient delimitate ;
c = spoturile de alcaloizi se suprapun ;
d = spoturile de alcaloizi sînt separate satisfăcător.

La cealaltă extremitate, am decupat două fîșii din hîrtia de filtru pe care le-am introdus într-o cuvă conținînd același electrolit și electrozii de cărbune.

Amestecul tincturilor de cercetat a fost adus într-o fiolă și acesta a fost pus în legătură cu hîrtia de filtru prin intermediul unui fir de bumbac, ceea ce a permis alimentarea continuă a hîrtiei cu amestecul de tincturi.

Alcaloizii componenți sub acțiunea cîmpului electric și a fluxului de lichid s-au deplasat, străbătînd hîrtia pînă la extremitatea inferioară crenelată, de unde au fost colectați în eprubete de hemoliză.

Soluțiile astfel obținute în cantități suficiente ne-au servit pentru efectuarea reacțiilor de identificare.

Aceste rezultate ne-au reconfirmat natura alcaloizilor separați, atît prin metoda verticală, cît și prin metoda electrocromatografică continuă (metoda preparativă). Rezultate pozitive am obținut și prin electroforeza orizontală.

Obținerea unei separări nete a alcaloizilor stricnină, brucină și chinină din amestecul tincturilor respective, într-un timp redus de lucru, dovedește utilitatea acestei metode pentru controlul medicamentelor.

Concluzii

În lucrarea de față am stabilit o tehnică de electroforeză pe hîrtie care ne permite separarea simultană a stricninei, brucinei și chininei, dintr-un amestec de tincturi.

Tehnica arată că la un pH de 1,5, separarea alcaloizilor menţionaţi este practic posibilă, obţinîndu-se spoturi distanţate satisfăcător, după care se pot face identificările fiecărui compus în parte, în comparaţie cu probe martor-puri.

Tehnica este simplă şi mai avantajoasă decît cea prin metodele obişnuite ale chimiei analitice.

BIBLIOGRAFIE

1. SARSUNOVA M., MENKYNOVA J. — *Pharmazie*, 1960, nr. 4, p. 161.
2. PARIS R., FAUGERAS G. — *Ann. Pharm. franç.*, 1955, nr. 13, p. 359.
3. PARIS R., FAUGERAS G. — *Ann. Pharm. franç.*, 1958, nr. 14, p. 537.
4. PARIS R., FAUGERAS G. — *Ann. Pharm. franç.*, 1958, nr. 16.
5. DECKERS W., SCHREIBER J. — *Naturwissenschaften*, 1956, nr. 41, p. 19.
6. MARINI-BETTOLO G. B., LEDERER M. — *Nature (London)*, 1954, nr. 174, p. 133.
7. MARINI-BETTOLO G. B., LEDERER M. — *Gazz. Chim. ital.*, 1954, nr. 84, p. 1 155.

Articol intrat în redacţie la 19.V.962.

Indicele de clasificare: 615.785.1—014.3 : 615.411
615.751.2—014.3:615.411

REFERATE

CERCETARI BACTERIOLOGICE COMPARATIVE ASUPRA SARURILOR AZOSULFONAMIDELOR ŞI SULFAMIDELOR, **G. Nabot-Bock,** Arzneimittel-Forsch., 1960, nr. 10, p. 125

Autorii cercetează efectul bactericid prin proba diluţiei în tubuşoare şi în aparatul Warburg a ambelor azosulfonamide : 2,6-diamino-3-fenilazopiridinsulfatiazin sare şi 1,2-butoxi-2,6-diamino-3,5-azopiridinsulfatriazin sare în comparaţie cu sulfamerazin şi sulfadimetin. Prin aceasta au arătat clar că în special tulpinile de stafilo- şi streptococi prezintă o mare sensibilitate faţă de azosulfonamide, în timp ce faţă de sulfamerazin şi sulfadimetin au avut o mare rezistenţă. Azosulfonamidele influenţează germenii gram-negativi şi pneumococii aproape tot aşa de puternic ca şi sulfonamidele pure.

Prin combinarea unei sulfonamide cu un produs azoic se poate obţine astfel o ridicare a influenţei, de unde este de preferat sarea azosulfonamidei, amestecului ambelor componente în parte.

Important este, de asemenea, faptul că toxicitatea la şoarecii albi este vizibil scăzută prin adăugarea după injectarea sulfonamidei a unei combinaţii azoice.

Manon Stoenescu

BIOSINTEZA ALCALOIZILOR ÎN PLANTULELE DE MAC, **Jacques Massicot,** Ann. Pharm. franç., 1961, nr. 1, p. 44

Evoluţia alcaloizilor în timpul germinării a fost urmărită cantitativ la *Papaver somniferum* graţie unei metode personale de dozaj cromatografic pe hîrtie. A fost posibil, de asemenea, să se arate că alcaloizii erau sintetizaţi de plantula întreagă şi nu numai de rădăcini, cum se produce frecvent.

Administrarea de morfină sub formă de clorhidrat măreşte cantitatea de codeină care se găseşte în plantulă, ceea ce pare să indice transformarea morfinei în codeină şi această reacţie este uşurată în prezenţa narceinei, de unde rolul posibil de donator de metil a acestui alcaloid.

Manon Stoenescu

ASUPRA MECANISMULUI BIOCHIMIC AL ACŢIUNII IZONICOTILHIDRAZIDEI. CERCETAREA CU AJUTORUL TESTULUI PISCUM, **Guy Deysson, Alice Rollen,** Ann. Pharm. franç., 1961, nr. 5, p. 317

1. Autorii au putut pune în evidenţă în anumite condiţii o acţiune potenţializatoare a sulfatului de cupru faţă de

efectele antimitotice a izoniazidei; este totuşi necesar ca sulfatul de cupru să fie administrat înainte, probabil ca izoniazida să fie în prezenţa ionilor cupru chiar în momentul penetrării.

2. Autorii au constatat, de asemenea, că izoniazida întăreşte toxicitatea peroxidului de hidrogen (care trebuie să fie distins mai încet în celulă); acest fenomen este constant, atunci cînd izoniazida este administrată înainte, nesigur în cazul tratamentului simultan şi nu se produce dacă izoniazida este administrată după aceea. Aceste rezultate se acordă cu teoria Maher Speyer şi Levine, după care izoniazida ar inactiva catalaza împiedicînd astfel distrugerea peroxidului de hidrogen.

3. În ceea ce priveşte influenţa piridoxinei, se pare că ar putea, într-o oarecare măsură, să se opună celei a izoniazidei, dar exercită cu timpul un efect toxic propriu, care face interpretarea experienţelor delicată.

Într-o primă serie de încercări efectuate cu izoniazida la 10^{-4} autorii au observat un uşor efect protector, numai în cazul unui tratament simultan, întrebuinţînd izoniazida într-o concentraţie mai slabă, au găsit, de asemenea, acest efect în cazul cînd piridoxina era administrată înaintea izoniazidei.

4. În fine, diferitele experienţe efectuate cu izoniazida şi amida nicotinică nu au permis niciodată să se pună în evidenţă un efect protector net al acestei vitamine.

Experienţele au condus, deci, pe autori să respingă ipoteza după care izoniazida ar acţiona ca antagonist al amidei nicotinice în coenzima I. Din contra, rolul atribuit ionilor de cupru şi inactivarea catalazei celulare, au fost confirmate de rezultatele autorilor. În sfîrşit, nu este exclus ca piridoxina să fie, de asemenea, în cauză în mecanismul intoxicării celulelor vegetale prin izoniazidă.

Manon Stoenescu

DOZAREA BISMUTULUI ÎN AMESTECURI COMPLEXE ÎN DIFERITE FORME, FARMACEUTICE **R. R. Meyer,** Ann. Pharm. franç., 1961 nr. 5, p. 331

Dozarea bismutului în compuşii puri sau în amestecuri complexe în diferite forme farmaceutice poate fi efectuată avantajos, fie prin metodele complexometrice, utilizînd violetul de pirocatehină sau tioureea ca indicator, fie prin micrometode care permit operaţiuni pe cantităţi mici, uşurînd mineralizarea prealabilă a substanţei, necesară cel mai des cînd este vorba de amestecuri farmaceutice complexe.

Autorul descrie 2 metode complexometrice şi 2 metode colorimetrice, ca şi diferite moduri de solubilizarea bismutului, după natura derivatului bismutic sau de forma farmaceutică în care se găseşte.

Întrebuinţarea tioureei, fie în complexometrie, fie în colorimetrie, permite un dozaj specific al bismutului în prezenţa a numeroase metale.

Manon Stoenescu

FARMACIA
vol. X, nr. 8, anul 1962

Contribuţii la studiul farmacognostic al produselor flores et fructus crataegi (Crataegus monogyna *Jacq*)

Farm. E. Grigorescu, farm. V. Nuţu, farm. S. Cristea

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie din cadrul Facultăţii de farmacie, Bucureşti

Valorificarea resurselor naturale ale ţării noastre constituie una din cele mai importante probleme ale economiei naţionale.

Printre bogăţiile naturale care sînt în ultima vreme tot mai mult puse în valoare se numără şi plantele medicinale. Grija faţă de această bogăţie naturală care altădată era aproape complet neglijată se ilustrează şi prin numeroasele lucrări executate în cadrul Laboratorului de farmacognozie al Facultăţii de farmacie.

Între plantele care au fost propuse spre a fi mai larg utilizate şi al căror studiu a suscitat şi interesul oamenilor de ştiinţă putem cita şi speciile de *Crataegus*.

Genul *Crataegus*, denumit popular păducel sau gherghin, are mai multe specii, însă din punct de vedere farmaceutic interesează mai ales două : *Crataegus exyacantha* L. em Hacq şi *Crataegus monogyna* Jacq.

Păducelul este un arbust rămuros, spinos, răspîndit pe marginea pădurilor, prin crînguri şi tufişuri, pe marginea drumurilor, de la munte pînă la cîmpie. Are frunze lobate, flori albe tipice rozaceelor şi fructe ovoide, la maturitate de culoare roşie (1, 2, 3, 4).

Pînă nu de mult, de la păducel au fost utilizate aproape numai florile, pentru acţiunea lor sedativ-cardiacă, asemănătoare celei exercitate de *Valeriana officinalis* L. S-a mai constatat şi o acţiune hipotensivă şi tonic-cardiacă.

Cercetările ulterioare au arătat că aceeaşi acţiune o prezintă şi fructele şi chiar frunzele de păducel (5, 6).

Avînd în vedere utilizarea lor, studiul acestor produse este cu atît mai important cu cît nu se cunoaşte încă, cu precizie identitatea principiului activ. Cercetările au fost axate, îndeosebi, pe studierea a trei grupe de substanţe ce au fost izolate din florile, frunzele şi fructele de păducel. Substanţele izolate şi cercetate sînt aminele biogene (7, 8), acizii organici cu structură triterpenică pentaciclică (9) şi substanţele din grupul flavonelor (10, 11, 12).

Ţinînd seama de faptul că ambele produse au fost propuse pentru a figura în viitoarea ediţie a Farmacopeei, ne-am propus stabilirea datelor necesare pentru determinarea purităţii şi calităţii acestor produse.

Partea experimentală

Deoarece în literatura de specialitate, autohtonă sau străină, nu am găsit date în legătură cu calitatea şi puritatea produselor luate în studiu, am găsit necesară întreprinderea unei analize farmacognostice care să conducă la stabilirea acestor date.

Probele analizate ne-au fost puse la dispoziţie de către Centrocoop prin secţia de plante medicinale, provenind toate din recolta 1959 şi aparţinînd speciei *Crataegus monogyna* Jacq.

În cadrul analizei farmacognostice florile şi fructele au fost supuse unui examen macroscopic, microscopic şi chimic, cantitativ şi calitativ.

Examenul macroscopic

Flori. După modul de recoltare în produs se găsesc, fie numai flori prevăzute cu restul pedunculului floral, mai mult sau mai puţin scurt, fie corimbi întregi, în care caz sînt adesea însoţiţi de frunze. Flori pe tipul cinci, albe, cu un receptacul urceolat, sepale pubescente, petale rotunde, gineceu unicarpelat cu un singur stil, stamine cu antere violet-negre. Frunze 3—7, profund lobate.

În probele de analizat florile se găsesc în stadiul de boboc, sînt de culoare galbenă, cu gust astringent, fără miros.

Făcînd o repartiţie procentuală a florilor, pedunculilor şi frunzelor în probele de analizat, am stabilit valorile expuse în tabelul I.

Tabelul I

Repartiţia procentuală a florilor, pedunculilor şi frunzelor în grame

Nr.	Probă	Flori	Pedunculi florali	Frunze
1	Craiova	85	10	5
2	Oradea	83	15	2
3	Timişoara	93	6,5	0,5
4	Cluj	38	22	35
5	Regiunea Bucureşti	35	13	52
6	Piteşti	30	22	48

Fructe. Fructele sînt globuloase sau ovoide, avînd în partea inferioară restul pedunculului floral, iar la partea superioară, mai plată, resturile caliciului persistent. Suprafaţa este sbîrcită, cel mai adesea mată şi aspră la pipăit din cauza sbîrciturilor.

Au o consistență destul de dură, însă prin apăsare sau frecare între degete, pericarpul, mai friabil, se sfarmă, rămînînd partea centrală, foarte dură.

Culoarea la exterior este de la portocaliu la brun roșcat, la interior galbenă, iar sîmburele este brun deschis.

Gustul este dulce, mirosul lipsește.

Efectuînd măsurători pe cinci probe diferite am stabilit următoarele dimensiuni medii, prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Dimensiunile medii ale fructelor de păducel

Nr.	proba	Lungimea în mm	Grosimea în mm	Nr. fructelor 100 g	Greutatea medie pentru un fruct
1	București	11 306	6 553	460	0,219
2	Regiunea Cluj	10 233	6 496	300	0,339
3	Orașul Cluj	9 180	6 183	440	0,228
4	Reghin	9 986	6 190	450	0,229
5	Breaza	8 080	6 679	518	0,190

Examen microscopic

Efectuînd un examen microscopic al florilor, frunzelor și fructelor, în afara elementelor banale, am identificat următoarele elemente ce ar putea servi pentru caracterizare:

Flori. Mănunchiuri de peri tectori, unicelulari, cu pereții îngroșați și cu vîrful ascuțit, de pe carpele (fig. 1). Țesut parenchimatos din receptacul cu numeroase cristale de oxalat de calciu (fig. 2).

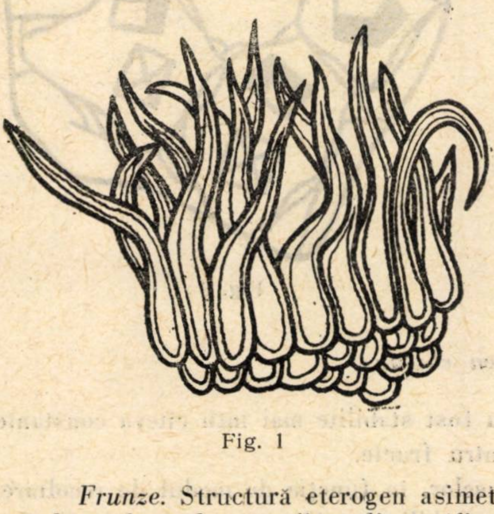


Fig. 1

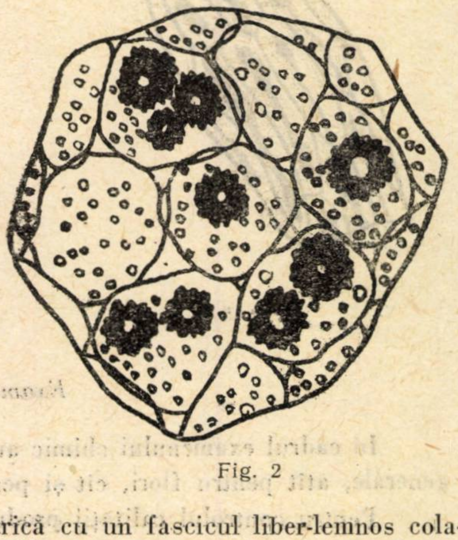


Fig. 2

Frunze. Structură eterogen asimetrică cu un fascicul liber-lemnos colateral, în dreptul nervurii mediane (fig. 3).

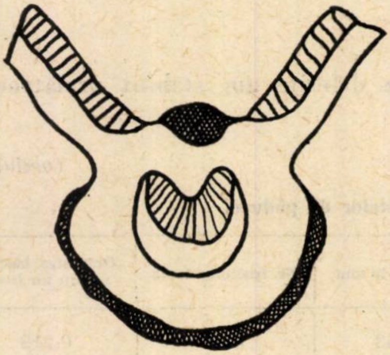


Fig. 3

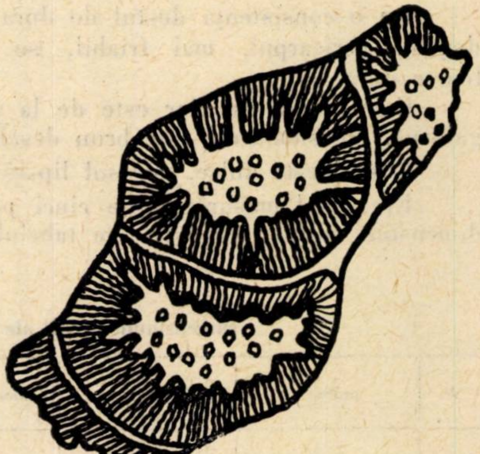


Fig. 4

Fructe. Celule pietroase, relativ izodiametrice din pericarp și de formă alungită din țesutul lignificat al sîmburelui (fig. 4 și fig. 5). Celule parenchimatice din pericarp cu cristale de oxalat de calciu (fig. 6).

Fig. 5

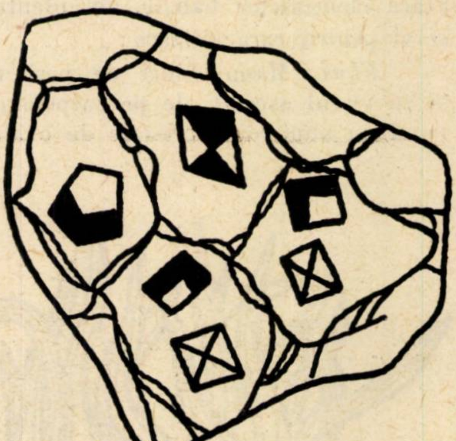


Fig. 6

Examen chimic

În cadrul examenului chimic au fost stabilite mai întîi cîteva constante generale, atît pentru flori, cît și pentru fructe.

Pentru controlul calității produselor, în funcție de modul de recoltare, condiționare și conservare, au fost stabilite umiditatea și cenușa florilor

și fructelor, după indicațiile date de Farmacopeea romînă, ed. a VII-a. Rezultatele obținute sînt consemnate în tabelele III și IV.

Tabelul III

Umiditatea și cenușa florilor, în g %

Nr.	Probă	Umiditate	Cenușă
1	Pitești	10,70	6,82
2	Timișoara	9,80	6,76
3	București	9,60	8,33
4	Craiova	9,45	7,28
5	Oradea	8,73	6,76
6	Cluj	8,00	6,35

Singurele date bibliografice aflate sînt prevăzute în tratatul autorilor Planchon, Bretin, Manceau (6) care propun pentru normalizarea florilor de păducel o umiditate de maximum 10,1 % și maximum 8,1 % cenușă totală.

Tabelul IV

Umiditatea și cenușa fructelor, în g %

Nr.	Probă	Umiditate	Cenușă
1	București	9,60	2,97
2	Orașul Cluj	9,10	2,69
3	Breaza	9,50	2,79
4	Reghin	9,70	2,46
5	Regiunea Cluj	11,2	2,91

În vederea stabilirii calității celor două produse pentru prelucrarea lor ulterioară ca tincturi și extracte, am găsit necesară stabilirea valorilor extractivului în apă, alcool etilic de 70° și eter etilic. Aceste valori sînt redate în tabelele V și VI.

Tabelul V

Valorile extractivului pentru flori, în g %

Nr.	Probă	Apă	Alcool 70°	Eter
1	Oradea	22	32	8
2	Cluj	24	32	6
3	Timișoara	24	32	6
4	Pitești	20	32	5
5	Craiova	20	28	8
6	București	20	28	4

Determinările s-au făcut conform indicațiilor Farmacopeei romîne. ed. a VII-a.

Tabelul VI

Valorile extractivului pentru fructe, în g %

Nr.	Probă	Apă	Alcool 70°	Eter
1	București	26	20	2
2	Orașul Cluj	26	30	2
3	Breaza	26	32	2
4	Regiunea Cluj	28	26	3
5	Reghin	30	26	4,40

În scopul identificării flavonoidelor în compoziția florilor și fructelor de păducel, am pus la punct o metodă cromatografică pe hîrtie, cu ajutorul căreia pot fi decelate cantități minime de substanță și care va constitui conținutul unei note ulterioare. Executînd cromatograme circulare pe hîrtie de filtru Whattman nr. 1 din extractul alcoolic de flori sau fructe, prin tratare cu amoniac și expunere în lumină ultravioletă, se pune în evidență prezența unui flavonozid asemănător rutozidului și quercitrozidului, dar nu identic cu acestea.

Concluzii

În lucrarea de față s-au stabilit, printr-o analiză farmacognostică, unele date care să servească pentru aprecierea calității și purității produselor *Flores et Fructus Crataegi*. În acest mod s-au obținut următoarele valori :

1. Repartiția procentuală a florilor, pedunculilor florali și frunzelor în produsul *Flores Crataegi* : flori 30—93 ; pedunculi 6,5—22 ; frunze 0,5—52.

2. Dimensiunile medii ale fructelor : lungimea = 8,08—11,306 mm ; grosimea = 6,183—6,679 mm ; greutatea medie a unui fruct = = 0,190—0,339 g.

3. Umiditatea și cenușa pentru flori : 8,00—10,70 g %, respectiv 6,35—8,33 g %, iar pentru fructe : 9,10—11,20 g %, respectiv 2,46—2,97 g %.

4. Extractivele în apă, alcool etilic de 70° și eter etilic sînt cuprinse între următoarele valori :

— pentru flori : 20—24 g % ; 28—32 g % ; 4—8 g % ;

— pentru fructe : 26—30 g % ; 20—32 g % ; 2—4,40 g %.

BIBLIOGRAFIE

1. PERROT E. — Matières premières usuelles du Régne végétale, vol. II, 1943, p. 1 357.
2. * * * — Flora R.P.R., vol. IV, p. 259—262.
3. PRODAN I., BUIA AL. — Flora mică ilustrată a R.P.R., 1958, p. 261.
4. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologgischen Heillmittel, vol. II, 1938, p. 1 113.
5. BUIA AL. — Plantele noastre medicinale, 1944, p. 74.
6. PLANCHON L., BRETIN P., MANCEAU P. — Précis de Matière médicale, vol. II, 1946, p. 1 525—1 526.

7. FIEDLER U. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1953, nr. 3, p. 436.
8. NEU R., FIEDLER U. — *Naturwissenschaften*, 1954, nr. 41, p. 259.
9. FIEDLER U. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1955, nr. 5, p. 609.
10. DÜRNER I. — *Pathol. Pharmacol.*, 1955, nr. 22, p. 24—43.
11. NEU R. — *Naturwissenschaften*, 1953, nr. 40, p. 226.
12. GEISSMAN T., FIEDLER U. — *Naturwissenschaften*, 1956, nr. 43, p. 22—67.

Articol intrat în redacţie la 28.IV.1962.

Indicele de clasificare 615.32 Crataegus

РЕЗЮМЕ

Среди местных растений, фигурировавших в VII-м издании фармакопеи в форме цветов и предложенных для включения в VIII-ое издание, также в форме фруктов, упомнинаем виды Crataegus.

Проведен фармакогностический анализ цветов и фруктов вида Crataegus monogyna Jacq.

Определено процентное распределение цветов, стеблей и листьев в Crataegus, а именно: цветы 30—93 %, стебли цветочные 6,5—22 %; листья 0,5—52 %.

Были определены средние размеры фруктов, а именно: длина 0,08—11,306 мм; толщина 6,183—6,6 мм; средний вес 0,190—0,339 г.

Для цветов общее содержание влаги и зольность колеблятся сооветственно в пределах 8,00—10,80 г % и 6,35—8,33 г %, а для фруктов — 9,10—11,20 г., соответственно 2,46—2,97 г %.

С целью последующей переработки продуктов в виде тинктур и экстрактов определялись экстракты в воде, 70 % этиловом спирте и этиловом эфире, причем получены следующие значения:

Для цветов: 20—324 г %; 28—32 %; 4—8 г %.

Для фруктов: 26—30 г %; 20—42 г %; 2—4,40 ; %.

RÉSUMÉ

Parmi les plantes indigènes qui ont figuré dans la VII-e édition de la Pharmacopée sous forme de fleurs et qui ont été proposées de figurer aussi dans la VIII-e sous forme de fruits, se rangent aussi les espèces de *Crataegus.*

On a effectué une analyse pharmacognostique des fleurs et des fruits d'aubépine, appartenant à l'espèce *Crataegus monogyne Jacq.*

On a établi la répartition procentuelle des fleurs, des pédoncules floraux et des feuilles dans le produit *Flores Crataegi,* à savoir : fleurs 30—93% ; pédoncules floraux 6,5—22% ; feuilles 0,5—52%.

On a déterminé les dimensions moyennes des fruits : longueur 8,08—11,306 mm; grosseur 6,183—66 mm ; poids moyen d'un fruit 0,190—0,339 g.

L'humidité et la cendre totale sont pour les fleurs : 8,00—10,70 g%, respectivement 6,35—8,33 g% et pour les fruits de 9,10—11,20 g%, respectivement 2,46—2,97 g%.

En vue de la préparation ultérieure des produits sous formes de teintures et d'extraits, on a déterminé les extractifs dans de l'eau, de l'alcool éthylique a 70° et de l'éther éthylique, en obtenant les valeurs suivantes :

pour les fleurs : 20—24 g% ; 28—32 g% ; 4—8 g% ;

pour les fruits : 26—30 g% ; 20—32 g% ; 2—4,40 g%.

SUMMARY

The various species of *Crataegus* found among the native plants were entered in the 7th edition of the Rumanian Pharmacopoeia for their flowers only. They have now been proposed for the 8th edition for their fruit as well.

The flowers and fruit of *Crataegus monogyna Jacq* were analysed pharmacognostically.

The proportion of flowers, flower stalks and leaves in *Flores Crataegi* was established and the following values were found: flowers 30—93; flower stalks 6.5—22%; leaves 0.5—0.52%.

The size of the fruit ranged between 8.08 and 11.306 mm. in length, and 6.183 and 6.6 mm. in width; the average weight was between 0.190 and 0.339 gm.

Humidity and total ashes range: for the flowers from 8.00 to 10.70 gm.% and from 6.35 to 8.33 gm.% respectively; for the fruit from 9.10 to 11.20 gm% and from 2.46 to 2.97 gm.% respectively.

In view of subsequent processing of tinctures and extracts the content, in Crataegus flowers and fruit of water, 70° ethyl alcohol and ethyl ether extractives was determined and the following values obtained:

for the flowers: 20—24 gm.%; 28—32 gm.%; 4—8 gm.%;

for the fruit: 26—30 gm.%; 20—32 gm.%; 2—4.40 gm.%.

ZUSAMMENFASSUNG

Zu den einheimischen Pflanzen, die in der VII. Auflage der Pharmakopöe als Flores vorkommen und zur Aufnahme in die VIII. Auflage auch als Fructus vorgeschlagen wurden, gehören auch die Crataegusspezies. Es wurde die prozentuelle Aufteilung der Blüten, Blütenstengel und Blätter in der Droge Flores Crataegi wie folgt bestimmt: Blüten 30—93%, Blütenstengel 6,5—22%; Blätter 0,5—52%.

Es wurde die durchschnittliche Größe der Früchte bestimmt u. zw. Länge 8,08—11,306 mm, Dicke 6,183—6,6 mm; durchschnittliches Gewicht einer Frucht 0,190—0,339 g.

Feuchtigkeitsgehalt und Gesamtaschenresiduum liegen für die Blüten zwischen 8,00 und 10,70 g% bzw. 6,35 und 8,33 g%, für die Früchte zwischen 9,10 und 11,20 g% bzw. 2,46 und 2,97 g%.

Im Hinblick auf die spätere Verarbeitung der Erzeugnisse zu Tinkturen und Extrakten wurden die Extraktgehalte in Wasser, Äthylalkohol 70° und Äthyläther bestimmt und folgende Werte erhalten:

Blüten: 20—24 g%, 28—32 g%; 4—8 g%.

Früchte: 26—30 g%; 20—32 g%; 2—4,40 g%.

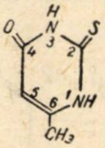
FARMACIA
vol. X, nr. 8, anul 1962

Studiul metodelor de dozare a metiltiouracilului din comprimate

Farm. **Irina Solomon Ionescu**, farm. **Domnica Popescu**, chim. **T. Constantinescu**

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentelor și cercetări farmaceutice, București

Produsul metiltiouracil este 4-hidroxi-2-mercapto-6-uracil-pirimidină, prezentînd următoarea formulă chimică :

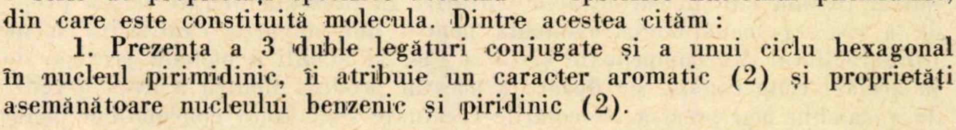


Acest produs este indicat în terapeutică ca medicament în boala Basedow, adenoame tireotoxice, angină pectorală și în pregătirea tireoctimiei (administrarea concomitentă de iod sau diiodtirozină).

Din punct de vedere chimic, tiouracilul se prezintă ca o pulbere cristalină, albă sau foarte slab gălbuie, fără miros, cu gust amar. Punctul de topire se află între temperaturile 330 și 334° (încălzire bruscă) (1). Este foarte puțin solubil în apă rece, mai ușor solubil în apă caldă, greu solubil în alcool, aproape insolubil în cloroform și eter. Solubil în soluții de hidroxizi alcalini(1).

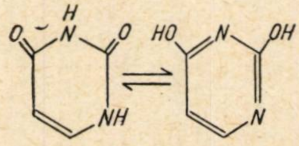
Metiltiouracilul este un derivat al uracilului și de aceea el va prezenta o serie de proprietăți specifice acestuia — specifice nucleului pirimidinic, din care este constituită molecula. Dintre acestea cităm :

1. Prezența a 3 duble legături conjugate și a unui ciclu hexagonal în nucleul pirimidinic, îi atribuie un caracter aromatic (2) și proprietăți asemănătoare nucleului benzenic și piridinic (2).

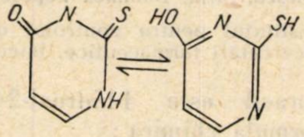


Benzen Pirimidina Uracil Metiltiouracil Piridină

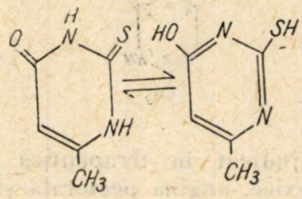
2. Avînd 3 duble legături conjugate, compușii oxigenați ai pirimidinei prezintă tautomerie de tipul cetoenol (3), adică hidroxipirimidinic-hidropirimidinic ; spre exemplu uracilul (3).



Și compușii tio ai pirimidinei prezintă această tautomerie, de tipul cetoenol (3) :



În cazul metiltiouracilului această tautomerie va fi de formă :



O proprietate în plus față de cea din seria piridinei, este aceea că uracilul și derivații săi se pot descicliza prin hidroliză, la locul legăturii — NH — CO—(2).

Metiltiouracilul are caracter acid mai pronunțat decît uracilul (2).

Metiltiouracilul prezintă proprietățile grupărilor funcționale aflate în molecula lui și în special legate de gruparea tio. Astfel în prezență de azotat de argint, precipită sulfura de argint ; în soluția alcalină de iod sau permanganat de potasiu, gruparea tio este transformată în grupare carbonil, sulful trecînd sub formă de acid sulfuric. În prezenta lucrare ne-am propus de a cerceta metodologia existentă pentru determinarea cantitativă a metiltiouracilului din comprimate și de a găsi și stabili o metodă precisă, dar în același timp rapidă, de dozare a acestui produs. Pentru a avea o vedere de ansamblu mai precisă, cercetările efectuate s-au făcut concomitent pentru metiltiouracil substanță și comprimate.

Metiltiouracilul sau tiomeracilul, cum mai este denumit ca produs romînesc, sub formă de comprimate, are un conținut de 0,050 g în substanță activă, adică în metiltiouracil.

Norma internă (4) prevede, pentru dozarea metiltiouracilului din comprimate, metoda „determinării azotului din combinațiile organice“ (4). Această metodă reprezintă un mijloc precis pentru determinări cantitative, dar nu este specifică produsului și în plus nu prezintă o metodă rapidă de dozare.

Farmacopeea americană ed. a XVI-a (5) prevede pentru determinarea cantitativă a metiltiouracilului din comprimate, o metodă gravimetrică, bazată pe extracția principiului activ (metiltiouracil). Această metodă implică o serie de operații de spălare, filtrare și reprecipitare, ceea ce mărește durata timpului de execuție.

Literatura consultată ne prezintă un studiu asupra unor metode de dozare iodometrică și argentimetrică, a metiltiouracilului din comprimate. Astfel, Hand Wojahn (6, 7) și Ellene Wempe, studiind posibilitatea determinării cantitative a unor produși, arată că dozările iodometrică și argentimetrică a metiltiouracilului din comprimate sînt îngreuiate din cauza prezenței în comprimat a altor ingredienți.

Autorii arată că determinarea cantitativă a metiltiouracilului din comprimate, prin metoda iodometrică se poate face în mediu alcalin, la cald (6).

$$8\,NaOH + I_2 \longrightarrow 4\,NaI + 4\,NaOI + 4\,H_2O$$

```
---N                                      ---N
   |                                         |
   C = S + 4 NaIO + NaOH + H2O  ──→          C = O + H2SO4 + 4 NaI + 2H2O
   |                                         |
---N                                      ---N
```

Dar prezența lactozei și a amidonului în comprimat îngreuiază determinarea și de aceea acești ingredienți trebuie, în prealabil, separați prin extracție (6).

Tot din cauza ingredienților prezenți, aceiași autori (6, 7) arată că metoda argentimetrică a produsului din comprimat este greoaie. În cazul folosirii acestei determinări, precipitarea cu azotat de argint trebuie efectuată în mediu amoniacal, cînd însă va precipita și sulfura de argint care trebuie îndepărtată (7).

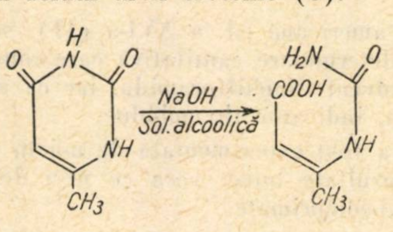
```
----N                                            ----N
    |                                                |
    C = S + 2 AgNO3 + 2NH3 + H2O  ──→                C = O + Ag2S + 2 NO3NH4 + H2O
    |                                                |
----N                                            ----N
```

sau :

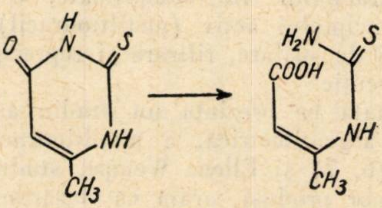
$$C_5H_6ON_2S + 2AgNO_3 + 2NH_3 \longrightarrow C_5H_4ON_2SAg_2 + 2NH_4NO_3$$

Am experimentat și noi aceste metode, căutînd să efectuăm direct dozarea, fără o prealabilă extracție a excipienților din comprimat, în scopul micșorării numărului operațiunilor și deci de a avea o metodă mai rapidă de lucru. Dar, după cum arată și literatura, nu am obținut rezultatele scontate.

Anterior, examinînd proprietățile produsului, am văzut că uracilul și derivații săi se pot descicliza prin hidroliză cu hidroxid de sodiu (8). Astfel, în prezența sodei caustice, în soluția alcoolică, metiluracilul se desciclizează, trecînd în acidul ureil crotonic (8).



În cazul nostru al metiluracilului, s-ar obține acidul tioureil crotonic:



Ținînd seamă de aceste proprietăți, am căutat să le folosim ca o metodă pentru dozarea metiltiouracilului din comprimate.

Principiul metodei propus era hidroliza produsului și saponificarea, folosind o soluție alcoolică 0,2 n KOH, urmînd ca apoi să retitrăm excesul de hidroxid cu soluție 0,2 n acid clorhidric. Pentru aceasta am dizolvat pulberea de comprimate într-o cantitate stabilită de soluție alcoolică 0,2 n KOH, în balon cu refrigerent ascendent, pe care l-am încălzit pe baie de apă la fierbere. După răcire, am retitrat excesul de hidroxid de potasiu cu soluție 0,2 n acid clorhidric. În prealabil, se face o probă martor fără substanță, cu aceeași cantitate de reactivi și în aceleași condiții.

Experimentînd metoda, am întîmpinat dificultăți la retitrarea excesului de hidroxid cu acid clorhidric, deoarece din cauza încălzirii cu hidroxid, lactoza și ceilalți excipienți prezenți în pulberea de comprimate s-au rezinificat, închizînd culoarea soluției spre brun. De aceea, alegerea unui viraj de la mediul alcalin la mediul acid a fost foarte grea, deoarece în timpul titrării cu acid clorhidric, culoarea soluției se schimba de la brun la galben murdar, roșiatic, rezinele formate la hidroliză alcalină dizolvîndu-se. Rezultatele obținute prin această metodă au fost din această cauză cu mult sub limita admisă de 0,050 g.

Aplicînd această metodă la metiltiouracil-substanță, ea a dat rezultate bune, ceea ce arată încă o dată, că în comprimate prezența unor excipienți îngreuiază determinarea.

O metodă analogă este dată în Farmacopeea sovietică ed. a IX-a (10) pentru dozarea metiltiouracilului direct din substanță. Metoda indică saponificarea și titrarea directă a acidității produsului cu hidroxid alcoolic, la cald. Dar din aceleași motive arătate mai sus, ea nu a putut fi aplicată la dozarea metiltiouracilului din comprimate.

Farmacopeea romînă ed. a VII-a (1) prevede pentru metiltiouracil-substanță, o metodă pentru determinarea cantitativă, bazată pe precipitarea cu soluție 0,1 n de azotat de argint și titrarea acidului azotic rezultat din reacție, cu soluție 0,1 n de hidroxid de sodiu. Nici această metodă nu a putut fi aplicată în cazul metiltiouracilului în comprimate, deoarece s-au întîmpinat dificultăți la observarea virajului în momentul titrării cu hidroxid de sodiu.

În Farmacopeea americană ed. a XVI-a (11), se prevede pentru metiltiouracil-substanță, o determinare cantitativă care constă în titrarea în mediu neapos, folosind ca solvent dimetilforamida, iar ca soluție titrată metoxilat de sodiu soluție 0,1 n, indicator thymol-blue.

Această metodă a fost experimentată de noi în cazul metiltiouracilului-substanță, obținînd rezultate bune, ceea ce ne-a determinat să o aplicăm și pentru metiltiouracil-comprimate.

Metoda propusă de noi pentru determinarea cantitativă a metiltiouracilului din comprimate se bazează pe titrarea acidității produsului. Studiind compoziția comprimatelor, ne-am dat seama că excipienții prezenți în comprimat nu influențează reacția.

Tehnica de lucru stabilită de noi a fost următoarea :

Se cîntăresc exact 20 de comprimate la balanța analitică, stabilind greutatea medie a unui comprimat.

Din pulberea de comprimate, se cîntăresc exact aproximativ 0,40 g și se dizolvă într-un vas uscat în 20—25 ml dimetilformamidă. După dizolvare, se titrează cu soluție 0,1 n de metoxid de sodiu, de la culoarea galben pînă la verde-albăstrui (indicator soluție 1% thymol-blue în dimetilformamidă). În prealabil se face o probă martor cu aceeași cantitate de dimetilformamidă care este apoi titrată cu soluție 0,1 n metoxilat de sodiu, folosind același indicator ca și la probă.

1 ml soluție 0,1 n metoxilat de sodiu corespunde la 0,01422 g metiltiouracil.

În tabelul de mai jos, sînt trecute rezultatele obținute pe pulberea de comprimate, ținîndu-se seamă de greutatea medie găsită a unui comprimat (0,196 g).

Tabelul 1

Nr. crt.	Cantitatea de pulbere de comprimat luată în lucru (în g)	Cantitatea găsită în g/comprimat	Eroare absolută	Calcul statistic
1	0,3786	0,0494	+0,0004	M = 0,0490
2	0,3692	0,0486	−0,0004	SM = 0,00033
3	0,3684	0,0496	+0,0006	S = 0,000624
4	0,3990	0,0483	−0,0007	α = 0,95
				$t\alpha$ = 3,18
				A = 0,0490 ± 0,001 g metiltiouracil pe comprimat

Rezultatele obținute se încadrează în limitele admise pentru comprimare (±6%).

Discuții

Aplicînd metoda de dozare în mediul neapos a metiltiouracilului din comprimate, virajul soluției în timpul titrării, este de la galben — verde — verde albastru. Culoarea albastru net, indicînd un viraj depășit.

Studiul întreprins de noi a avut ca scop de a găsi o metodă precisă și rapidă pentru dozarea metiltiouracilului din comprimate. Am văzut că literatura prevede ca dozare metodele: dozare de azot, extracție, o metodă argentimetrică și iodometrică — combinată cu extracția excipienților din comprimat etc.

Prezența excipienților în comprimat face ca o serie de alte metode de dozare, bazate pe proprietățile metiltiouracilului, să nu poată fi aplicate sau pentru a le putea aplica totuși, trebuie efectuate o serie de operații care lungesc timpul de lucru.

Concluzii

În urma cercetărilor întreprinse, am stabilit condițiile pentru dozarea în mediu neapos a metiltiouracilului direct din comprimate. Am observat astfel că se poate efectua această dozare, fără o prealabilă extracție din comprimat, rezultatele obținute fiind reproductibile, încadrîndu-se în limitele prevăzute. În același timp, am realizat și o metodă rapidă de dozare. De aceea, propunem această metodă pentru determinarea cantitativă directă, a produsului din comprimat.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmacopeea romînă, ed. a VII-a, p. 386.
2. GRIGNARD V. — Traité de chim. org., vol. 20, 1 192.
3. GRIGNARD V. — Tràtait de chim. org., vol. 20, 1 179.
4. * * * — Norma internă din 1961, M.I.P.Ch.
5. * * * — Farmacopeea americană, ed. a XVI-a, p. 442.
6. HANS WOJAHN și ELLENE WEMPE — *Arch. Pharm.*, 1952, ref. nr. 285, p. 280—285.
7. * * * — C. A., 1953, nr. 47, 2 088 b, ref. C.A. 1953, 7 164 c.
8. WOJAHN HANS — *Arch. Pharm.*, 1951, nr. 284, p. 243—245 ; ref. ; C. A., 1952, 5 263 c, p. 46.
9. GRIGNARD V. — Traité de chim. org. col., 20, 1251 ; A. Pinner Ber 1 884-17. 2 519.
10. * * * — Farmacopeea sovietică, ed. a IX-a, p. 296.
11. * * * — Farmacopeea americană, ed. a XVI-a, p. 441.

Articol intrat în redacție la 27.IV.1962.

Indicele de clasificare : 615.363.44—015.3

FARMACIA
vol. X, nr. 8, anul 1962

Metoda volumetrică aplicată pentru determinarea cuprului aluminat

Farm. A. Spitzer, farm. A. Schweiger, farm. ing. V. Popovici
Laboratorul regional pentru controlul medicamentelor, Timişoara

În literatură, pentru dozarea volumetrică a aluminiului sînt descrise foarte multe metode, toate aparţinînd domeniului complexometriei.

Aluminiul formează EDTA cu complex stabil. Formarea complexului se petrece foarte încet, dar chiar în domeniul de pH cel mai favorabil, uneori precipită totuşi hidroxidul de aluminiu. Unii autori propun folosirea de sare Seignette ca agent de complexonare ajutător, fapt care este în dauna stabilităţii complexului. Practic titrarea directă nu este posibilă, deci diversele metode preconizate în acest sens nu sînt satisfăcătoare.

Dintre nenumăratele metode redăm cîteva mai larg folosite, astfel Schwarzenbach (1) şi Přibil (2) prevăd o dozare indirectă a aluminiului prin adăugarea unui exces de EDTA şi retitrarea excesului cu o soluţie-standard de sulfat de zinc, în prezenţa indicatorului Eriochrom negru T.

Vänninen şi Ringbom (3) recomandă aceeaşi dozare la pH = 4,5 folosind dithizona ca indicator.

Welcher (citat de 3) retitrează excesul de EDTA cu o soluţie standard de sulfat de cupru în prezenţa de violet de pirocatehină ca indicator.

Toate aceste metode dau rezultate satisfăcătoare, dacă dozarea aluminiului nu este deranjată de prezenţa unui alt metal. Astfel în prezenţa ionului cupru, cum este cazul în prescripţia noastră (*cuprum sulfuricum* 20, alumen cristalizat 80), aceste metode nu se pot folosi, deoarece indicatorii, sau virează şters, sau culoarea ionului-cupru maschează virajul lor.

Sajó (4) propune o titrare a aluminiului în prezenţa cuprului la pH sub 6,8. El retitrează excesul de EDTA cu o soluţie-standard de sulfat de zinc în prezenţa complexonatului de vanadiu şi a difenilcarbazonei ca indicator. După retitrare el adaugă soluţiei fluorura de sodiu, cu care aluminiul formează o sare complexă (criolită), iar EDTA eliberat, care corespunde cantităţii de aluminiu, se titrează cu sulfat de zinc. Această metodă însă nu a dat rezultate satisfăcătoare în cazul nostru, virajul fiind foarte tărăgănat şi şters.

Kovách şi Vastagh (5) recomandă pentru determinarea aluminiului o dozare exactă, la care virajul este net. În această metodă excesul de EDTA se retitrează cu o soluţie-standard de sulfat de cupru, folosind un tampon acetic cu pH = 4,6 şi ca indicator 4-(2-pirydilaze)-rezorcin monosodic (PAR).

Noi am aplicat această metodă cu o mică modificare, şi anume într-o probă am titrat suma aluminiu + cupru folosind ca indicator 1-(2-pirydilaze)-

2-naphtol (PAN), iar într-o altă cantitate de probă am determinat cuprul după metoda iodometrică prevăzută în F.R. VII (6).

Metoda de lucru

Reactivi necesari:

— soluţie EDTA 0,05 m;
— soluţie sulfat de cupru 0,05 m;
— tampon acetic pH = 4,6 (13,6 g acetat de sodiu cristalizat, 7,71 g acetat de amoniu cristalizat se dizolvă în 100 ml apă şi se adaugă 25 ml acid acetic).
— Indicator PAN soluţie etanolică 0,1%;
— acid sulfuric 20%;
— iodură de potasiu cristalizată;
— soluţie tiosulfat de sodiu 0,1 n.

a) *Determinarea aluminiu + cupru*

Se cîntăreşte exact circa 0,12 g cupru aluminat, se introduce cu circa 15 ml apă într-un balon de 100 ml, se adaugă 15 ml EDTA, 10 ml tampon acetic, 5 picături PAN şi se încălzeşte la fierbere. Soluţia fierbinte se retitrează cu soluţie de sulfat de cupru 0,05 m pînă la coloraţia violetă.

1 ml EDTA 0,05 m corespunde la 0,021473 g $CuSO_4 . 5H_2O$
20 g + $KAl(SO_4)_2 . 12H_2O$ 80 g%.

b) *Determinarea sulfatului de cupru*

Se cîntăreşte exact circa 1,30 g cupru aluminat, se dizolvă într-un balon de 300 ml cu 50 ml apă, se adaugă 2 ml H_2SO_4 20%, 1,5 g iodură de potasiu şi se titrează iodul pus în libertate cu tiosulfat de sodiu 0,1 n.

1 ml $Na_2S_2O_3$ 0,1 n corespunde la 0,02497 g $CuSO_4 . 5H_2O$

Concluzii

Metoda propusă prezintă următoarele avantaje:

— un viraj net care asigură o determinare exactă;

— dozarea separată a cuprului permite determinarea stării de hidratare a alaunului care prezintă, de obicei, conţinut variabil în apa de cristalizare.

BIBLIOGRAFIE

1. SCHWARZENBACH G. — Die Komplexometrische Titration. Die chemische Analyse, ed. a III-a, Ed. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1957.
2. PŘIBIL R. — Complexonii în chimia analitică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1961.
3. WELCHER F. I. — The Analytical Uses of Ethylendiamine Tetraacetic Acid, Ed. D. Van Nostrand Comp. INC. Princeton, New-Jersey.
4. SAJÓ I. — Komplexometria, Müszaki Könykiadó, Budapesta, 1959.
5. KOVÁCH A., VASTAGH G. — *Acta Pharm. hung.*, 1959, nr. 4, p. 149.

Articol intrat în redacţie la 19.V.1962.

Indicele de clasificare: 615.739.2 : 545.2

РЕЗЮМЕ

Предлагается метод количественного определения компонентов алюминированной меди. Производятся два определения: 1) сумма алюминий — медь определяется повторным титрованием стандартного раствора EDTA стандартным раствором сульфата меди при наличии индикатора PAN; 2) сульфат меди определяется йодометрически.

RÉSUMÉ

On propose une méthode de détermination quantitative des composantes de l'aluminate de cuivre. On pratique deux déterminations : 1) le total aluminium + cuivre est déterminée par le rétitrage d'une solution standard de EDTA avec une solution standard de sulfate de cuivre en présence de l'indicateur PAN, 2) le sulfate de cuivre est déterminé par la méthode iodométrique.

SUMMARY

A quantitative method for the determination of aluminium copper components is proposed. Two determinations are performed: 1) the amount of aluminium + copper is determined by renewed titration of a standard EDTA solution with a standard copper sulfate solution in the prese ıce of PAN indicator; 2) copper sulfate is determined iodometrically.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Methode für die mengenmäßige Bestimmung der Bestandteile von Cuprum aluminatum vorgeschlagen. Es werden zwei Bestimmungen durchgeführt: 1) die Summe Aluminium + Kupfer wird bestimmt durch Rücktitrierung einer Standardlösung von EDTA mit einer Standardlösung von Kupfersulfat in Gegenwart des Indikators PAN; 2) das Kupfersulfat wird jodometrisch bestimmt.

REFERATE

IDENTIFICAREA ALCALOIZILOR DIN CINCHONA PRIN METODA CROMATOGRAFICĂ ÎN STRAT SUBȚIRE, **R. Van Severen**, J. Pharm. Belg. 1962, vol. XVII, nr. 1—2, p. 40—46

Domeniul cromatografiei s-a extins prin folosirea cromatografiei în strat subțire. Ea este o metodă derivată și perfecționată a cromatografiei de adsorbție pe coloană după tehnica clasică a lui Tvet. În acest scop se utilizează straturi subțiri de adsorbant pe plăci de sticlă și ele pot fi privite ca o succesiune a unei mulțimi de coloane mici deschise.

Prepararea stratului pentru cromatografie se face astfel: se tritureazâ 25 g gel de siliciu cu 40 ml apă distilată și 10 ml acetonă. Amestecul umed se întinde uniform pe plăci de sticlă (5 × 20 cm sau 20 × 20 cm) pentru a avea un strat constant de circa 0,25 mm. După un repaus de un sfert de oră se usucă în etuvă la 110°, timp de circa jumătate de oră, ele fiind ținute în poziție verticală.

La partea de jos a plăcii, la o distanţă de 1,5 cm se aplică în picături şi la o distanţă între ele de 1 cm, soluţia extractivă a pulberii cojii de China. Placa în poziţie verticală se introduce într-o cuvă de cromatografie sau se înveleşte cu o hîrtie de filtru îmbibată cu solvent. În cuvă se aduce un strat de solvent de circa 0,5 cm.

Ca solvenţi se utilizează un amestec de cloroform-alcool metilic-dietilamină 80:20:0,2 (solventul I) sau ciclohexanol-ciclohexan-hexan 1:1:1+5% dietilamină (solventul al II-lea).

După o migrare pe o distanţă de 10 cm, plăcile se usucă la etuvă pînă la îndepărtarea completă a solvenţilor.

Prezenţa spoturilor de chinină şi chinidină (stereoizomeri) se pune în evidenţă prin fluorescenţa lor în lumina ultravioletă. Fluorescenţa se accentuează prin stropire cu acid sulfuric 0,1 n. Pentru evidenţierea separată a cinconidinei şi cinconinei (stereoizomeri) se pulverizează placa cu reactiv Dragendorff modificat. O astfel de tehnică permite distingerea celor patru spoturi chiar în cazul cînd ele se suprapun în parte.

O separare completă a celor patru alcaloizi se poate efectua prin cromatografie bidimensională.

Se pot decela pînă la 0,1 μg chinină, chinidină sau cinconidină şi 0,2 μg cinconină.

Această metodă se aplică în particular pentru identificarea şi controlul purităţii chininei şi chinidinei ca şi a sărurilor lor.

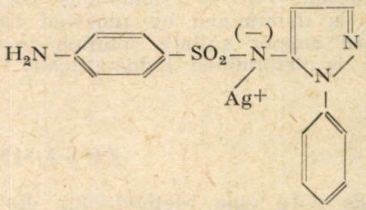
Utilizînd solventul al II-lea, valorile Rf sînt diferite pentru cei patru alcaloizi, cei mai apropiaţi fiind chinidina (0,74) şi cinconidina (0,71).

Metoda cromatografică în strat subţire prezintă avantajul utilizării cantităţilor foarte mici de substanţă, o separare netă şi rapidă a spoturilor, precum şi uşurinţa cu care ele sînt puse în evidenţă.

I. Popa

METODE DE DETERMINARE A SULFONAMIDELOR CU ACŢIUNE PRELUNGITĂ. Partea I. Determinarea argentometrică a 3-sulfanilamido-2-fenilpirazolului (Orisul), **Wanda Sztark**, Diss. pharm., 1962, vol. 14, nr. 1, p. 41—45

Autoarea arată că 3-sulfanilamido-2-fenilpirazolul (Orisul, Sulfafenazol) poate fi dozat argentometric. Se obţine sarea de argint a acestei sulfonamide.



Metoda elaborată constă în precipitarea sulfafenazolului cu un exces de azotat de argint şi titrarea excesului de reactiv cu tiocianat de amoniu, după metoda clasică Volhard sau potenţiometric, utilizînd un sistem electrod Ag-calomel.

De asemenea, s-a pus la punct metoda de dozare a sulfafenazolului din tablete.

I. Popa

R E C E N Z I E

FARMACIA
vol. X, nr. 8, anul 1962

PLANTE MEDICINALE ŞI AROMATICE

Evdochia Coiciu, G. Racz

Ed. Acad. R.P.R., 1962, 670 p.

Apariţia unei lucrări tratînd despre plantele medicinale şi aromatice este, prin ea însăşi, un eveniment îmbucurător care va fi desigur salutat în mod corespunzător de specialiştii din ţara noastră. După o lipsă îndelungată în literatura noastră a unor atare lucrări de sinteză, farmaciştilor, agronomilor, botaniştilor şi biologilor le stă în prezent la îndemînă o reuşită operă de generalizare în acest domeniu al ştiinţei, care cuprinde o gamă largă de probleme.

Realizarea unei lucrări de acest gen constituie o muncă grea, care solicită o cunoaştere precisă şi o orientare sigură într-o literatură variată. Din acest punct de vedere, trebuie subliniat că autorii au reuşit să prelucreze creator un material bibliografic vast (peste 900 de titluri) pe care-l prezintă la un nivel corespunzător atenţiei cititorilor. În acest material au intrat principalele date din literatura de agrobiologie şi fitochimie, care în ansamblu leagă de practică aspectele teoretice multiple ale problemei. Cu precădere au fost folosite rezultatele experimentale obţinute în cadrul Institutului de Cercetări Agricole şi a altor unităţi de cercetare din ţară.

Lucrarea a fost concepută după criterii stricte de expunere, care permit o informare cît mai completă în limitele unui singur volum. Capitolele părţii generale sesizează laturile esenţiale ale problemei : principiile active, natura şi acţiunea lor (capitolul I) ; rolul factorilor naturali — temperatura, umiditatea, lumina, solul — în obţinerea unor producţii mari şi de calitate de plante medicinale şi aromatice (capitolul al II-lea), metodele de agrotehnică şi ameliorare în cultura plantelor medicinale şi aromatice, combaterea bolilor şi dăunătorilor specifici, recoltarea, uscarea, ambalarea şi păstrarea drogurilor (capitolul al III-lea).

În partea specială sînt descrise sub aspect botanic, agronomic, chimic şi farmacologic, 150 de specii de plante medicinale şi aromatice din flora spontană şi de cultură. În descriere au fost prinse speciile oficinale, cele folosite în industria de medicamente, la amestecuri de ceaiuri ori ca materie primă în industria alimentară şi cosmetică, precum şi unele plante mai uzuale şi de perspectivă din medicina populară.

La sfîrşitul lucrării, pentru orientarea mai rapidă a cititorului, sînt trecute în indexuri numirile ştiinţifice şi populare de plante medicinale şi aromatice, drogurile principale, bolile şi dăunătorii respectivi, principii activi cu referiri la text.

Parcurgînd rezultatele studiilor efectuate în domeniul plantelor medicinale şi aromatice, aşa cum reiese din practica şi cercetarea contemporană, specialiştii angrenaţi sub o formă sau alta în producerea şi valorificarea acestei însemnate bogăţii vegetale a ţării noastre, întîlnesc aspecte din cele mai variate. Contribuţia la dezvoltarea acestui sector de producţie reclamă, la nivelul actual, specialişti multilateral pregătiţi. În valorificarea plantelor medicinale un rol de seamă îl joacă, după cum se ştie farmaciştii, cărora cunoştinţele din studiul monografic recenzat le sînt necesare chiar în contingenţele aparent secundare — cultura, ameliorarea materialului de înmulţire, combaterea agenţilor fitopatogeni etc. Interesul cu care a fost întîmpinată lucrarea în cercurile largi, relevă dealtfel utilitatea acestei remarcabile sinteze efectuate de autori.

Munca de mari proporţii întreprinsă la redactarea studiului nu este desigur lipsită de lacune. Observaţii critice de ordin general se impun la insuficienta dezvoltare a materialului cuprins în capitolul I, cît şi la descrierea mult prea lapidară a principiilor activi şi a acţiunii lor în cadrul fiecărei specii. Lipseşte o

privire de ansamblu asupra numeroaselor materiale, de viu interes, referitoare la diferențierile caracterelor biochimice pe unități sistematice (și în legătură cu aceasta, specificitatea grupurilor de principii active), la geneza, transformările și participarea principiilor active în decursul proceselor de activitate vitală a plantelor, la rolul diferitelor organe ale plantelor în formarea principiilor active, la ereditatea și variabilitatea acestora la plantele medicinale și aromatice. Lipsește, de asemenea, introducerea propriu-zisă în problemă — un capitol special cu privire la progresele înregistrate în fitoterapeutică și în studierea plantelor medicinale și aromatice.

Această lacună se manifestă și în partea specială prin absența datelor asupra istoricului introducerii în terapeutică (cel puțin, la speciile mai importante). Relevăm, în sfîrșit, și insuficienta atenție acordată aspectelor farmacodinamice, atît în capitolele părții generale, cît și pe specii.

Prezentarea speciilor în ordine alfabetică oferă incontestabil anumite avantaje cititorului, dar împiedică reliefarea corelației dintre caracterele biochimice ale plantelor studiate și poziția lor sistematică.

În munca asupra textului viitoarelor ediții, sugerăm autorilor să dezvolte considerabil partea generală a lucrării pînă la proporțiile unui volum aparte, ceea ce ar anula cele mai multe din lacunele semnalate mai sus.

Pe genericul problemei plantelor medicinale și aromatice și a perspectivelor dezvoltării ei în țara noastră (insuficient conturate în lucrare) confruntarea punctelor de vedere ale specialiștilor de diferite profiluri s-ar putea axa cu mult succes prin discutarea organizată a cărții de către reprezentanții colectivelor de cercetare respective, împreună cu reprezentanții sectorului de producție. O asemenea discuție științifică s-ar dovedi fără îndoială extrem de utilă.

Valorosul studiu monografic „Plante medicinale și aromatice" de Evd. Coiciu și C. Racz constituie un moment important în literatura științifică din acest domeniu, moment pe care-l salutăm ca atare cu multă satisfacție.

F. Silva

R E F E R A T E

FINEŢEA ŞI DIFUZIUNEA ANTIBIOTICELOR DIN BAZE DE UNGUENTE. **R. Tawashi, P. Speiser**, Pharm. Acta Helv., 1962, vol. 37, nr. 2, p. 88—97

Studiul autorilor se referă la unguentele cu cloramfenicol 1%. Ca bază de unguent se foloseşte un amestec de hidrocarburi lipsite de apă (oleu de parafină 24 p. şi vaselină albă 75 p.) şi cu un punct de topire cuprins între 34 şi 36°. Cloramfenicolul fin divizat (porfirizare) se încorporează în această bază.

Influenţa mărimei particulelor de cloramfenicol asupra difuziunii lui din baza hidrocarbonatată a fost studiată şi microbiologic, folosind plăci de agar. Diferitele mărimi ale particulelor dau zone diferite de inhibare. Printr-o reducere fină a particulelor se măreşte suprafaţa specifică şi zona de inhibare este mult crescută, aşa cum rezultă şi din analiza statistică.

În unguentele oftalmice lipofilice în care antibioticele sînt în suspensie, particulele trebuie să fie fin dispersate pentru a se obţine o activitate optimă, în care scop se recomandă ca mărimea medie a particulelor să nu fie mai mare de 20 µ.

I. Popa

NOI PREVEDERI PENTRU FARMACOPEE, Schweiz, Apoth-Ztg., 1962, vol. 100, nr. 4, p. 45—52.

În prezent foarte multe reviste de specialitate publică o serie de proiecte de monografii pentru substanţe medicamentoase. În revista menţionată sînt cuprinse monografii pentru salicilamid, meprobamat, tartrat de oxedrină (simpatol) şi clorhidrat de piridoxină (adermin, vitamina B_6). Toate prevăd o prezentare a substanţei cuprinzînd proprietăţile fizico-chimice şi analitice principale, controlul purităţii, determinarea cantitativă, incompatibilităţi, conservare şi dozele uzuale. Redăm mai jos unele caractere mai importante ale acestora.

Salicilamida. P.t. = 139—142°. Soluţia 1/60 obţinută prin fierbere are pH 5,2—6,0. Cu clorura ferică se obţine o coloraţie violetă şi cu soluţia de bromură-bromat un precipitat alb. Dozarea se face bromometric ($KBrO_3$+ KBr). 1 ml $KBrO_3$ 0,1 n = 3,428 mg $C_7H_7O_2N$. Este incompatibilă cu sărurile ferice. Produsul nu trebuie să conţină acid salicilic liber, metale grele, cloruri, sulfaţi.

Meprobamat. P.t. = 103—107°. Soluţia obţinută la cald cu 0,2 g substanţă în 15 ml KOH alcoolic 0,5 n se acidulează slab cu acid acetic; la adăugare de soluţie 1/10 clorură de cobalt alcoolică se obţine imediat o coloraţie albastră intensă care după 30 de minute virează în roşu deschis. La încălzire cu soluţie NaOH diluată degajă amoniac. Soluţia obţinută din 2 g substanţă în 40 ml apă are pH 5,6—7,4. Titrarea produsului se face în mediu neapos. Circa 0,006—0,11 g meprobamat se încălzeşte cu 40 ml HCl concentrat, pînă la obţinerea unui reziduu uscat. Reziduul se tratează cu 10 ml acid acetic glacial, 5 picături indicator cristalviolet şi la adăugare de 10—15 ml soluţie saturată de acetat de mercur, coloraţia indicatorului virează de la galben la violet. Se adaugă 20 ml dioxan şi se titrează cu acid percloric pînă la virajul coloraţiei de la violet la albastru. Se face şi o probă în alb. 1 ml $HClO_4$ 0,1 n = 10,91 mg $C_9H_{18}O_4N_2$. Produsul nu trebuie să conţină săruri de amoniu, metale grele, cloruri, sulfaţi. Este incompatibil cu acizi şi alcali (hidroliză).

Tartratul de oxedrină (simpatol). P.t. 179—185° (în capilar). Soluţia 0,5/20 are pH 5,8—6,6. La tratare cu clorură ferică se obţine o coloraţie brună-verde. Soluţia 0,500/20 trebuie să aibă o putere rotatoare cuprinsă între +0,58° şi 0,70°. Produsul nu trebuie să dea reacţii pozitive pentru cetone, metale grele, cloruri, sulfaţi şi nichel. Dozarea produsului (0,15 g) se face bromometric.

1 ml $KBrO_3$ 0,1 n = 6,056 mg $(C_9H_{12}O_2N)_2.C_4H_6O_6$.

Clorhidratul de piridoxină (vitamina B_6). P.t. = 204—208°. Soluția 0,20/10 are un pH 2,8—3,2. Identificarea produsului în HCl 0,1 n se face la spectrofotometru la 291 mμ. În această soluție să nu se identifice metale grele, săruri de amoniu, nitrați, nitriți. Dozarea se face în mediu neapos. Se solvă 0,20 g substanță în 20 ml acid acetic glacial și după adăugare de 5 ml anhidridă acetică, 10 ml soluție saturată de acetat de mercur, 3 picături cristalviolet, se titrează cu acid percloric 0,1 n pînă la virajul de la albastru la verde-albastru. Se face și o probă în alb. 1 ml $HClO_4$ 0,1 n = 20,565 mg $C_8H_{11}O_3N.HCl$. Titrarea se face la microbiuretă. Se conservă în absența luminei. Incompatibil cu substanțe oxidante.

I. Popa

FLAVONELE ȘI OXIDAREA PEROXIDAZICĂ A ACIDULUI ASCORBIC. **P. A. Kolesnicov, S. V. Zore.** Biohimija, 1962, vol. 27, p. 48

Grupa pigmenților galbeni, cunoscuți de obiceiu sub denumirea de flavone, este larg răspîndită în regnul vegetal; totuși, rolul lor în procesele vitale ale plantelor nu este cunoscut. În medicină, unii dintre acești compuși formează vitamina P. Ei sînt sinergici cu vitamina C, dar mecanismul acțiunii lor nu este cunoscut. Există numai date care arată că aceste substanțe prezervă acidul ascorbic de oxidare în soluții apoase. Se presupune că ele leagă metalele grele, în special cuprul, care se poate găsi în cantități foarte mici în soluțiile apoase și astfel înlătură efectul catalitic al cuprului. Astfel flavonquercetina inhibează oxidarea acidului ascorbic, care este catalizată de ionul Cu.

Pe de altă parte, unele flavone, de exemplu quercetina, accelerează oxidarea peroxidazică a acidului ascorbic. La fel cu quercetina acționează extractele din diferite plante, acțiune care se atribuie cantităților de flavone din ele.

Scopul lucrării a fost determinarea mecanismului acțiunii flavonei asupra procesului oxidării peroxidazice a acidului ascorbic. Ca obiect de cercetare s-a folosit grîul de primăvară, varietatea Moskovsca. S-au folosit flavonele native și peroxidazele care se găsesc în omogenate din colț de grîu, precum și peroxidază cristalizată și flavonă morină.

Oxidarea acidului ascorbic s-a determinat titrimetric. În experiențele cu peroxidază cristalizată s-au folosit soluțiile de peroxidază în tampon fosfat. Determinările spectrofotometrice s-au executat cu ajutorul spectrofotometrului S.F.-4.

S-au efectuat experiențe cu rădăcini și frunze de grîu. De asemenea s-au făcut încercări de separare a flavonelor din frunze. S-a constatat că în procesul de oxidare peroxidazică a acidului ascorbic, flavonele suferă modificări, fapt care a fost pus în evidență prin schimbarea spectrelor de absorbție în funcție de prezența oxidantului sau reducătorului.

În literatura de specialitate există o serie de date care arată că flavonele inhibează procesul autooxidării acidului ascorbic în soluții apoase. Pe baza acestor date, precum și a celor obținute de autori în urma experiențelor efectuate, se poate presupune că flavonele, în anumite condiții, sînt factori de frînare sau de accelerare a reacțiilor de oxidare și prin aceasta iau parte la reglarea proceselor vitale din organism.

Concluzia cercetărilor arată că flavonele din colții de grîu și morinul pur accelerează oxidarea acidului ascorbic cu soluțiile de peroxidază cristalizată și perhidrol. În procesele oxidării peroxidazice a acidului ascorbic din omogenat de colț de grîu și în sistemul model cu peroxidază cristalizată se întîmplă o schimbare calitativă, reversibilă a spectrelor de absorbție a flavonelor, fapt care pledează asupra rolului flavonelor ca catalizatori intermediari de oxidare.

Componentele morinei (rezorcina și fluoroglucina) nu exercită nici o acțiune asupra oxidării peroxidazice a acidului ascorbic, deci acțiunea catalitică a morinei nu este determinată de acestea. Se presupune că flavonele ar fi agenți care accelerează sau frînează reacțiile de oxidare și iau parte la reglarea proceselor vitale.

O. Ștefănescu

DESCOMPUNEREA ACIDULUI ACETILOSALICILIC (note tehnice), Indian, J. Pharm., vol. 24, 1962, nr. 1 p. 12

În aer uscat, acidul acetilosalicilic este stabil, însă în prezența umidității, el este hidrolizat treptat cu formare de acid salicilic și acid acetic.

Cînd este amestecat cu alte pulberi poate hidroliza ușor, dacă una dintre

acestea conține apă de cristalizare sau este higroscopică.

Hidroliza acidului acetilosalicilic, fie în soluție apoasă sau în soluție alcoolică, este în dependență de temperatură. În general, pentru o suspensie de acid acetilosalicilic 3%, efectuată cu *guma tragacanta*, s-a putut observa că 1—4% din produs este hidrolizat după o săptămînă, 3—5% după două săptămîni, 5—6% după trei săptămîni și circa 11% după șapte săptămîni. Pentru a împiedica acest fenomen se recomandă păstrarea acestor suspensii la loc răcoros.

Pentru obținerea unor suspensii care să prezinte o bună stabilitate s-a recomandat folosirea de hidroxietilceluloză, d-sorbitol, metilparaben și propilparaben.

S-a putut observa că raportul părții hidrolizate este în funcție de cantitatea de acid acetilosalicilic solubilizat în soluția apoasă. Un alt factor care intervine și accelerează hidroliza produsului este alcalinitatea mediului.

I. Popa

UN NOU HEMOSTATIC ABSORBABIL (ÎNTREBUINȚĂRI ȘI IDENTIFICARE). **T. J. Betts** și **T. D. Whittet**, Pharm. J., 1962, p. 269

Sub numele de surgicel a fost introdus în chirurgie un nou hemostatic, care constă din celuloză regenerată și oxidată. El este preparat din bumbac natural, de cea mai bună calitate. Bumbacul este transformat în vîscoză și după trecerea lui printr-o filieră fină este coagulat într-o baie, cînd materialul este regenerat (ca celuloză) sub formă de filamente pure și uniforme. Acestea sînt supuse unui proces de oxidare; se pare că această oxidare se efectuează cu ajutorul trioxidului de azot. Sterilizarea se face cu ajutorul formaldehidei.

Surgicelul are avantajul că are o structură uniformă din punct de vedere chimic și fizic, iar eficiența acțiunii sale se menține chiar după o conservare de mai bine de un an. Principalul constituient al acestei fibre este acidul polianhidroglucuronic.

Este comercializat sub formă de fășii împletite, de diferite dimensiuni, albe-crem, lucitoare și au un miros aproape ca a caramelului.

Încercările pe animale și apoi aplicațiile clinice au fost făcute în S.U.A. și Anglia. Acesta formează o masă gelatinoasă, moale, care se toarnă pe contururile rănilor, oprește sîngerarea și este absorbit fără a produce vreo reacție. Acest material a fost folosit în operațiile de suprafață, biopsii, chiuretaje, răniri traumatice, îndepărtarea unghiilor. Aplicat pe suprafețele nehemoragice, surgicelul produce o senzație de arsură.

Implantele făcute pe șobolani și cîini au arătat că materialul este absorbit în decurs de 15 zile.

Încercările chimice au arătat că surgicelul nu diferă de celuloza oxidată, prevăzută de farmacopeea britanică. Astfel, el se dizolvă în soluție 5% KOH (colorație gălbuie), cu soluție de iod N/50 dă o colorație albastră-mov, se dizolvă în licoarea Schweitzer (soluție oxid de cupru amoniacală), reduce repede soluția Fehling, iar cu acidul sulfuric 80% se obține o soluție brună, care devine neagră.

I. Popa

MICRODOZAREA CUPRULUI ÎN PRODUSE FARMACEUTICE ȘI PREPARATE, **A. Smoczkiewiczowa** și **T. Smoczkiewicz-Szczepanka**, Acta Pol. pharm, vol. XIX, 1962, nr. 1, p. 59—64

Lucrarea este în legătură cu cercetarea cantităților mici de cupru în produse farmaceutice și aplicabilă pentru cantități cuprinse între 0,001—0,025 mg cupru în proba de analizat. Pentru aceasta, cuprul este separat cromatografic din soluția acidă a metalelor, respectiv din proba mineralizată și apoi este determinat fotometric sub formă de ditizonat colorat în soluție cloroformică. Rezultatele obținute cu produse farmaceutice au fost comparate față de soluții cu concentrații cunoscute de cupru. A fost stabilită eroarea maximă experimentală și reproductibilitatea metodei propusă.

Metoda a fost aplicată pentru dozarea urmelor de cupru din produse de origine vegetală (rădăcini, coji, foi, fructe, semințe, tincturi și extracte).

I. Popa

METODĂ RAPIDĂ DE ANALIZĂ CROMATOGRAFICĂ A BRUCINEI ŞI STRICNINEI, **A. Waksmundzki, D. Ratajewicz** şi **E. Soczewinski**, Acta Pol. pharm., vol. XIX. 1962, nr. 1. p. 55—57

Prin folosirea metodei cu hîrtie umedă (benzi de hîrtie conţinînd 50% apă, baza cu hîrtie uscată), analiza cromatografică pe hîrtie a amestecurilor de brucină şi stricnină a fost accelerată. S-a folosit hîrtia Whatman nr. 41, care a fost impregnată cu un tampon de fosfat ($pH = 7{,}75 : 100$ ml KH_2PO_4 0,2 n + 45 ml NaOH 0,2 n); s-a utilizat ca solvent xilenul. Diferenţa între valorile Rf a fost de circa 0,4 u.: brucina 0,30 şi stricnina 0,78. Solventul se deplasează în circa 30 de minute, pe o distanţă de 20 cm şi durata unei analize complete, incluzînd timpul pentru prepararea hîrtiei cromatografice, este de aproximativ o oră.

I. Popa

DERIVAŢI AI ACIDULUI CINAMIC CA ANTIBACTERIALI, **K. N. Gaind** şi **B. D. Gupta**, Indian J. Pharm., vol. 24, 1962, nr. 1, p. 6—9

Plecînd de la acidul cinamic, autorii au sintetizat 22 de compuşi, esteri şi alţi derivaţi, care au fost încercaţi apoi bacteriologic. Dintre compuşii sintetizaţi, hidrazidele acidului β-fenil-α-bromohidracrilic şi a acidului β-fenil-α-clorohidracrilic au arătat o activitate antibacterială pronunţată faţă de bacteriile gram-negative, în comparaţie cu bacteriile gram-pozitive.

Diferiţii esteri preparaţi au arătat o activitate antibacterială definită *in vitro* faţă de *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$ (*Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, nr. 61, p. 274).

Activitatea esterilor creşte pînă la un maximum cu creşterea părţii nepolare a lanţului lateral pînă la o anumită lungime, apoi descreşte.

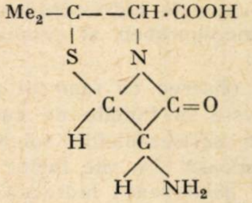
Hidrazidele amintite şi anume hidrazida acidului β-fenil-α-bromhidracrilic şi hidrazida acidului β-fenil-α-clorohidracrilic au arătat o marcată activitate antibacterială faţă de *Mycobacterium tuberculosis*. Concentraţia minimă inhibitoare este pentru prima de 1:200 000 şi de 1:10 000 pentru a doua. Compuşii cu brom au arătat, în general, o activitate antibacteriană mai mare decît compuşii corespunzători cu clor în molecula lor.

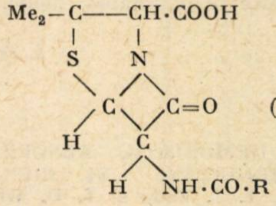
I. Popa

NOI PENICILINE, **A. D. Russell**, Pharm. J., 1962, p. 249—250

Pînă acum, în clinică, era folosită numai penicilina G (benzilpenicilina), produsă de către *Penicillium chrysogenum* sau *P. notatum*. Penicilina V (fenoximetilpenicilina) este rezistentă în mediu acid şi poate fi administrată pe cale orală.

Penicilinele pot fi privite ca derivaţi ai acidului 6-aminopenicilinic, care de asemenea are o activitate antibacteriană. De la acesta (I) s-au obţinut mai multe peniciline, care diferă între ele prin natura radicalului (II).


(I)


(II)

şi în care R=

- **$-CH_2 \cdot C_6H_5$ (benzilpenicilina);**
- **$-CH(CH_3) \cdot O \cdot C_6H_5$ (acid 6-(α-fenoxipropionamido) penicilinic, feneticilina, sarea K=broxil);**
- **$-C_6H_3(OCH_3)_2$ (2,6) (acid 6(2,6-dimetoxibenzamido) penicilinic, meticilina, sarea Na=celbenin;**
- **$-CH(C_2H_5) \cdot O \cdot C_6H_5$ (α-fenoxipropilpenicilina, propicilina, sarea K=ultrapen şi brocillin);**
- **$-CH(C_6H_5) \cdot O \cdot C_6H_5$ (α-fenoxibenzilpenicilina, fenpenicilina, sarea K=pens-pek);**
- **$-CH(NH_2) \cdot C_6H_5$ (acid 6(D(—) α-aminofenilacetamido) penicilinic, ampicilina, penbritin).**

Dintre acestea, benzilpenicilina şi meticilina sînt nestabile în mediul acid. Sărurile lor de sodiu şi de potasiu sînt solubile.

Aceste peniciline sînt repede absorbite, ajung la o concentraţie ridicată în sînge, dar se elimină destul de repede prin urină (30% în 6—8 ore) şi prin bilă (cea mai mare parte).

Studiul activității antibacteriene făcute cu aceste noi peniciline asupra lui *Staphylococcus pyogenes, S. aureus, S. albus, Hemophilus influenzae, H. neisseriae*, bacterii gram-negative și grampozitive, ca și streptococi și pneumococi au arătat, comparativ, față de benzilpenicilină, date interesante, unele fiind mai active, altele mai puțin active decît benzilpenicilina.

Aceste noi peniciline fiind rezistente față de mediul acid sînt administrate oral, sub formă de tablete, capsule și siropuri.

I. Popa

TITRAREA FOTOMETRICĂ A DERIVAȚILOR ACIDULUI BARBITURIC ÎN MEDIUL NEAPOS, **H. Ellert, T. Jasinski** și **K. Weciawska,** Acta Pol. Pharm., vol. XIX, 1962, nr. 1, p. 75—78

Autorii au elaborat o metodă de titrare fotometrică a unor derivați ai acidului barbituric în piridină și în amestec de piridină și metanol, folosind ca soluție de titrat metoxidul de sodiu 0,1 n și albastrul de timol ca indicator.

Virajul de culoare al indicatorului in cursul titrării a fost cercetat prin măsurarea absorbției de lumină a soluției, folosind fotocolorimetrul B. Lange. Sînt prezentate în lucrare curbele fotometrice de titrare, ele arătînd relația între lumina absorbită A și volumul V de metoxid de sodiu adăugat și au fost stabilite grafice în funcție de $A = f(V)$ pentru următorii derivați ai acidului barbituric: fenobarbital, dial, fanodorm, prominal, nanosan, evipan, noctal. În aceste titrări, curbele care ilustrează funcția $A = f(V)$ arată în mod distinct un salt la punctul de echivalență.

I. Popa

UN NOU MIJLOC PENTRU PREPARAREA SOLUȚIILOR OFTALMICE, **R. H. Sutaria,** Pharm. J., 1962, p. 91

Pentru prepararea soluțiilor oftalmice în farmaciile de spital se preconizează sterilizarea acestora prin filtrare, printr-o membrană (acetat de celuloză, grosimea 0,12 mm, cu pori de 3—5 μ) și care prezintă numeroase avantaje față de tehnica de sterilizare prin încălzire sau cea aseptică, prevăzute în farmacopeea britanică. După tipul de pîlnie întrebuințat (prevăzută cu placă de sticlă poroasă), utilizabil pentru presiune sau pentru presiune redusă, se realizează în același timp înlăturarea microorganismelor și obținerea unei soluții clare. Soluțiile sterile se aduc în ambalaje presterilizate; sticlele la 160° în aer uscat, timp de o oră, dopurile de sticlă, dopurile cu pipetă cu ajutorul oxidului de etilen sau prin aburi la 115°, timp de 30 de minute.

Soluțiile care conțin substanțe chimice labile se vor prepara la nevoie. În cazul colirelor stabile, sterilizarea prin filtrare permite ca acestea să fie păstrate în farmacie timp mai îndelungat, datorită menținerii sterilității lor.

Pentru prepararea colirelor se folosește apa distilată, care conține 0,08% nipasept. Pentru ajustarea izotonicității colirelor se folosește soluția cu 0,08% nipasept, care conține 1% clorură de sodiu. Ambele sînt în prealabil sterilizate.

Curățirea dispozitivului de filtrare se face de obicei cu soluții slabe de acid sau de alcali, după care se spală cu apă distilată; dacă s-a lucrat cu soluții uleioase se va utiliza solvenți și apoi spălare cu soluții alcaline și apă distilată.

Sticlele care conțin soluțiile oftalmice sterile sînt etichetate, folosind etichete colorate: albastră pentru miotice, roșie pentru midriatice, verde pentru anestezici locali, portocalie pentru agenți antiinfecțioși și albă pentru alte scopuri.

I. Popa

EVALUAREA COMPLETEI DESFACERI A SUPOZITOARELOR ȘI CAPACITATEA DE LIBERARE A SUBSTANȚELOR TERAPEUTICE — CRITERIU DE APRECIERE A BAZELOR GRASE MODERNE (Nota I). FACTORI CARE AFECTEAZĂ VITEZA DE DESFACERE A SUPOZITOARELOR, **L. Krowczynski,** Acta Pol. pharm. vol. XIX, 1962, nr. 1, p. 1—21

Autorul măsoară viteza desfacerii complete a supozitoarelor la 37°, cu ajutorul unui dispozitiv, care a fost descris într-o lucrare anterioară (Dissert. Pharm., 1959, nr. 11, p. 269). El demonstrează practicabilitatea largă a folosirii acestui dispozitiv pentru evaluarea, atît a bazelor grase, cît și a bazelor polietilenglicol; determină și gradul exactității acestei măsurători.

Examinează în total 28 de baze grase

diferite (unt de cacao, massa Mf 13, massa estarinum, witepsol, massupol, DHW, suppostal, lasupol, neosuppostal, fiecare cu indicativele respective, corespunzătoare unui punct de topire bine determinat) și constată că supozitoarele preparate cu majoritatea acestor baze se supun completei desfaceri într-un timp mai scurt de 15 minute. Probe-martor au fost efectuate chiar cu bazele însăși. Substanțele terapeutice (sulfatiazol sodic, luminal sodic, piramidon, cloral hidrat etc.), introduse în aceste baze, au diferite efecte asupra vitezei de desfacere. Această viteză depinde de proprietățile fizico-chimice, de gradul de desfacere (dezagregare) și de modul de dispersie a substanței, ca și de compoziția chimică a bazei.

Pentru temperatura de 37°, viteza de desfacere a supozitoarelor, preparate cu baze grase, nu trebuie să fie mai mare de 15 minute.

I. Popa

SEPARAREA CROMATOGRAFICA PE HIRTIE A IONILOR DE MAGNEZIU, CALCIU, SODIU ȘI POTASIU, **A. Morette, D. Djavad-Nia**, Ann, pharm. franc., 1962, vol. 20, nr. 1, p. 27—33

S-au studiat cele mai bune condiții pentru separarea și identificarea ionilor de magneziu, calciu, sodiu și potasiu pe cale cromatografică (ascendentă și descendentă), în vederea aplicării eventuale a acestei metode în hidrologie.

Ca substanțe de bază au fost folosite sărurile anionului sulfuric. După încercări sistematice făcute, în vederea alegerii amestecului de solvenți, s-a găsit că un amestec de metanol (60 vol.) și HCl 5 N (40 vol.) dă rezultatele cele mai bune, în sensul că Rf acestor cationi sînt diferite (Mg = 0,79; Ca=0,60; Na=0,40 și K=0,23).

Autorii au arătat că este posibil să se obțină o cromatogramă. În acest scop se pulverizează banda de hîrtie cu o soluție amoniacală de oxină (8-hidroxichinoleină) și se examinează în lumina Wood, după care se conturează în creion spoturile fluorescente care se datoresc hidroxichinoleiaților (oxinaților) de magneziu și calciu. După acest prim examen se pulverizează cu reactivul acetat de zinc și uranil, se usucă cromatograma și se examinează din nou în lumina Wood; fluorescența spoturilor datorită oxinaților de magneziu și calciu dispare și nu se mai observă decît cea datorită sodiului și care se încercuiește prin cerion. Ultimul examen constă în pulverizarea cromatogramei cu reactiv cobaltihexanitrit de sodiu; după spălare și examen în lumina Wood apare o pată galbenă datorită sării de potasiu.

Reproductibilitatea și localizarea spoturilor pot avea o abatere în Rf de $\pm$ 0,03.

În cazul utilizării unor săruri organice ale acestor cationi, mai cu seamă acetații, Rf obținute prin procedeul indicat mai jos sînt mai mici (Mg=0,63; Ca=0,47; Na=0,30 și K= 0,20). Ca amestec de solvenți se folosește etanolul 96° (90 vol.) și acidul acetic 7 N (10 vol.). Cei patru cationi pot fi deodată puși în evidență dacă cromatograma este pulverizată cu o soluție alcoolică de 0,01/100 de verde de bromcresol, cînd apar spoturi albastre pe un fond galben clar; cromatogramele au stabilitate în timp (chiar 9 luni). La fel poate fi folosit indicatorul complexonometric negru eriocrom T.

Reactivii întrebuințați s-au dovedit sensibili, putîndu-se identifica ionii respectivi în cantități de ordinul unităților și zecimilor de micrograme (maximum 20 µg).

Determinarea cantitativă a intensităților de colorație ale spoturilor respective s-a făcut cu ajutorul fotodensitometrului electronic și eroarea este cuprinsă între limitele de 5 și 12%.

I. Popa

SITUAȚIA ACTUALĂ A PROBLEMEI CU PRIVIRE LA INFLUENȚA DOPURILOR DE CAUCIUC ASUPRA PREPARATELOR MEDICAMENTOASE, **V. A. Mortinova, G. K. Melnokova**, Apt. Delo., 1962, nr. 2, p. 67

În prezent, o serie de lucrări se ocupă de lămurirea problemei așa-numitului cauciuc farmaceutic. Acesta modifică într-o oarecare măsură aspectul exterior al soluțiilor medicamentoase în sensul că le poate imprima o opalescență, tulbureală, miros sau gust deosebit.

Unele soluții care conțin în calitate de conservant soluții de fenol 5%

capătă o tentă albastră în cazul cînd sînt conservate în sticle cu dopuri de cauciuc. Apariția culorii se datorește anilinei din cauciuc (folosită drept catalizator în procesul vulcanizării), care intră în reacție cu fenolul. Opalescența sau tulbureala în soluții, după unii autori, apare din cauza spălării din dopul de cauciuc a unor substanțe, ca: săruri de zinc, sulf, caolin, sulfat de bariu, acid stearic, difenilguanidină etc. Diferite tipuri de dopuri de cauciuc provoacă diferite grade de tulburare a soluțiilor.

Determinînd prin metoda nefelometrică gradul de opalescență, Milosovich și Mattocs au stabilit că gradul cel mai mare de opalescență apare în apa distilată și preparatele cu sulfat de sodiu, și mai puțin în soluțiile cu bisulfit de sodiu și acid acetic. Acidul acetic împiedică formarea opalescenței, fie precipitînd coloidul datorită ionului de hidrogen, fie dizolvînd acetatul de zinc format.

Unii cercetători propun ca dopurile de cauciuc să fie tratate cu acetonă timp de 5 ore la 60°, după care să fie spălate cu acetonă proaspătă și uscată. În felul acesta, sulful din dop fiind înlăturat de acetonă, gradul de tulbureală scade.

Arnberger, care a studiat minuțios calitățile dopurilor de cauciuc, pretinde ca dopurile destinate flacoanelor cu uleiuri să nu se umfle în contact cu uleiul și să nu elimine peroxizi. Deoarece s-a constatat că diferitele ingrediente din dopurile de cauciuc absorb anumite cantități de stabilizanți din soluțiile medicamentoase cu care vin în contact. Farmacopeea engleză prevede necesitatea menținerii dopurilor de cauciuc, înainte de a fi folosite, timp de 48 de ore în soluții care conțin cantități duble de substanțe față de soluția medicamentoasă cu care dopul urmează să vină în contact.

În concluzie, cercetările au arătat că între soluțiile medicamentoase și dopurile de cauciuc au loc reacții chimice care influențează, atît calitatea soluțiilor medicamentoase, cît și calitatea cauciucului dopurilor.

O. Ștefănescu

DETERMINAREA ACIZILOR AMINAȚI PRIN COMPLEXONOMETRIE CUPRICĂ, **B. Gauthier, M. C. Maréchal**, Ann. pharm. franc. 1962, vol. XX, nr. 2. 156—162

Este cunoscut faptul că aminoacizii formează cu un număr oarecare de cationi bivalenți săruri complexe; cele mai studiate dintre acestea au fost cele de cupru, care sînt în general solubile în apă.

Autorii arată că metoda complexonometrică poate fi aplicată pentru dozarea cuprului în soluții diluate și în mediu amoniacal, titrarea făcîndu-se în prezența murexidului, care virează de la galben la violet.

Unii acizi aminați, ca leucina, metionina, cistina, fenilalanina și triptofanul dau săruri puțin solubile, însă adăugarea unei cantități cunoscute de glicocol le solubilizează.

Metoda a fost aplicată la dozarea acizilor aminați N-monoalcoilați, N-acilați ca și la săruri ale acizilor aminați. În ultimul caz, sărurile de magneziu și calciu nu jenează determinarea cuprului. Sărurile cu acid ascorbic fac ca metoda să nu fie aplicabilă, deoarece acest acid (vitamina C) reduce sărurile de cupru chiar la rece. Zaharidele nu influențează; la cald, ele însă manifestă proprietăți reductoare.

Ca reactiv cupric se folosește o suspensie de fosfat de cupru. La 80 ml soluție 6,85% $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$ se adaugă 40 ml soluție 2,8% de $CuCl_2 \cdot 2\ H_2O$; suspensia se centrifughează, se decantă lichidul, se adaugă un volum egal de saluție de borax 19,1/l (pH 9,1) și se centrifughează din nou; se mai spală încăodată depunerea. Precipitatul se aduce în suspensie în soluția de borax (200 ml) și se adaugă 6 g clorură de sodiu.

Reactivul de titrare este constituit din complexon III M/100 și ca indicator se întrebuințează după caz murexidul sau (piridil)-2 naftol-1 (PAN).

Tehnica de dozare este simplă. Acidul aminat (50—60 mg) se dizolvă într-o canitate mică de apă (5 ml) se neutraliează soluția și se adaugă suspensie de fosfat de cupru pînă se obține un volum final de 20 ml. După agitare și repaus de 5 minute, se filtrează. Se iau 10 ml filtrat, se adaugă X picături NH_4OH 20%, se încălzește ușor pînă la apariția unei colorații al-

bastre-închis, se diluează amestecul la 200 ml, se adaugă III—VI picături soluție saturată, proaspăt preparată, de murexid și se titrează pînă la colorația violetă. Un ml complexon III M/100 = 0,636 mg Cu^{2+} sau

$$\frac{P.M. \times 2}{100\,000} = g \text{ acid aminat}$$

I. Popa

DEPENDENȚA DINTRE STRUCTURĂ ȘI ACȚIUNE LA CARBOTIAMIDE. **Schichira Kakimoto, Joachim Seydel, Ellen Werpe**, Arzneimittel Forschung, 1962, nr. 2, p. 128

În tratamentul tuberculozei s-au introdus recent o serie de compuși din grupa carbotiamidelor, cum este: 2-etil-piridin-4-carbotiamida (etioniamida, 1 314 Th, trescatil, trecator, iridocina).

La acești compuși, cercetătorii au căutat să stabilească relația dintre structură și acțiunea lor terapeutică, precum și relația dintre structură și toxicitatea lor. Libermann și colaboratorii au arătat că acțiunea terapeutică a compușilor chimici depinde de doi factori: *afinitatea* moleculelor active pentru receptorii din celulele asupra cărora acționează și *activitatea* acestor molecule față de celulele respective.

Mecanismul de acțiune al carbotiamidelor depinde de cel de-al doilea factor, însă rolul primului factor nu trebuie să fie neglijat. Afinitatea acestor compuși se datorește unor schimbări de cîmp electric prin forțele Van der Waals, legăturile de hidrogen etc., care se formează între compus și receptorii din moleculă. Pentru formarea acestor legături participă, atît nucleul de bază al moleculei, cît și grupele substituite.

Cercetările au arătat că nucleul pirimidinic nu este esențial în activitatea antibacteriană a compusului, deoarece benzolcarbotiamidele (în care inelul piridinic este înlocuit cu cel benzenic) au acțiune antibacteriană chiar și atunci cînd se folosesc în cavități mici. Se consideră că acțiunea antibacteriană a derivaților substituiți ai pirindin-4-carbotiamidelor se datorește legăturii —C:S, care se poate polariza. Eliminarea legăturii —C:S duce la pierderea activității antibacteriene a acestor compuși, iar carbotiamidele substituite la grupa amină sînt, de asemenea, inactive.

Studiul spectrelor în infraroșu ale diferitelor carbotiamide active a permis să se facă unele considerații asupra structurii și acțiunii acestor compuși. Din acest studiu rezultă că grupele —C:S au un mod de acțiune antibacteriană propriu. Intensitatea acestei acțiuni pare să depindă de o distribuție anumită a electronilor din grupă și pare să crească cu electronegativitatea acestei grupe, care este cu atît mai mare, cu cît ea este mai polarizată.

La piridin-4-carbotiamidele substituite, acțiunea antibacteriană depinde, nu numai de gruparea —C:S, ci și de substituent.

În ceea ce privește toxicitatea, autorii emit părerea că ea depinde de ușurința cu care acidul sulfhidric (SH_2) se poate desprinde din moleculă în mediu acid.

C. Apreotesei

E X T R A S

din „Recomandaţii pentru autori“ (reguli internaţionale stabilite prin Uniunea internaţională a presei medicale)

1. *Manuscrisul trebuie să fie dactilografiat la aceeaşi maşină. Fiecare pagină trebuie să conţină acelaşi număr de rînduri, de o lungime aproximativ egală. Paginile manuscrisului trebuie să fie de acelaşi format şi dactilografiate pe o singură parte. Paginile vor fi numerotate. Paginile adăugate ulterior vor fi numerotate cu „bis“, „ter“, „quater“... sau A, B, C. Notiţele şi textele ce urmează să fie scrise cu caractere diferite trebuie să fie exact indicate. Titlurile sau subtitlurile de aceeaşi valoare urmează să fie semnalate în mod identic de-a lungul textului (subliniere simplă, dublă, punctată sau cu creionul colorat).*

2. *Pe fiecare text, autorul trebuie să indice : a) numele exact şi prenumele în întregime, precum şi adresa completă ; b) titlurile sale universitare sau din reţea ; c) institutul, centrul sau spitalul unde a fost realizată lucrarea.*

3. *Ortografia termenilor ştiinţifici şi a numelor proprii trebuie să fie exactă şi uniformă de-a lungul textului şi să corespundă cu cea a schiţelor sau hărţilor.*

Prescurtările internaţionale cunoscute sînt singurele care pot fi întrebuinţate ; în ceea ce priveşte prescurtările mai puţin cunoscute, semnificaţia lor urmează să fie semnalată între paranteze atunci cînd apar prima dată în text.

4. *Manuscrisul trebuie să fie considerat ca aprobat de către autor şi ca definitiv înainte de a fi trimis la tipografie. O corectare pe manuscris nu costă nimic, o corectură pe text tipărit înseamnă pierdere de timp şi de bani.*

5. *Referitor la bibliografie : a) fiecare autor citat în text trebuie să aibă referinţa sa la sfîrşitul articolului ; b) în cazul cînd a fost deja publicată o bibliografie completă asupra subiectului tratat, aceasta nu trebuie reprodusă, însă se va indica referinţa, limitîndu-se bibliografia la lucrările mai recente sau la autorii citaţi în articol.*

6. *Cu privire la ilustraţii : a) se vor utiliza desenele simple conturate ori de cîte ori acest lucru este posibil ; clişeele simili costă de două ori mai scump decît gravurile simple conturate ; b) se vor utiliza desene de o dimensiune potrivită, care să permită reducerea lor la o scară egală cu cea a ansamblului articolului ; se va căuta fotografiile să parvină în stare bună, presate între două cartoane, fără agrafe, ace sau inscripţii aparente. Se vor însemna pe hîrtia calc anexată instrucţiunile, literele, cifrele, săgeţile etc. ; d) numerotarea se va face în ordinea documentelor, aceleaşi numere fiind reportate în text ; e) este de dorit ca tabelele să fie numerotate în cifre romane, iar schemele, graficele şi alte ilustraţii în cifre arabe, ambele serii de numerotare fiind independente una de cealaltă.*

Se va dactilografia pe o foaie separată textul legendelor tuturor figurilor. Titlurile tabelelor trebuie să figureze deasupra tabelelor înseşi.

1. *Articolele vor fi trimise în dublu exemplar, din care unul va fi în mod obligatoriu original, şi vor fi scrise cu noua ortografie a R.P.R. Nu se admit articolele scrise pe foiţă sau avînd ştersături sau modificări în text. Articolele se primesc la adresa: Uniunea Societăţilor de ştiinţe medicale, Str. Progresului nr. 8, raionul 16 Februarie, Bucureşti.*

2. *Se vor menţiona filiala, secţia şi data comunicării. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorului (la sfîrşit, scrisă citeţ) şi adresa lui exactă, pentru a se putea trimite eventualele observaţii, precum şi retribuţia corespunzătoare.*

3. *Articolele nu vor depăşi:*

a) *3 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;*

b) *5 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnică şi inovaţii;*

c) *6 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă;*

d) *8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;*

e) *14 pagini dactilografiate pentru referate generale;*

f) *4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice.*

4. *Descrierea unei tehnici şi în general părţile care nu sînt esenţiale pentru argumentarea lucrării vor fi însemnate pe marginea stîngă cu o linie verticală şi cu menţiunea „literă mică".*

5. *Microfotografiile şi desenele după microscop vor trebui să fie însoţite de indicaţia măririi (se va arăta care desene, grafice, schiţe etc. pot fi micşorate). În cuprinsul textului se va menţiona precis locul unde trebuie introdus tabelul sau desenul.*

6. *Tot materialul grafic (fotografii, desene, schiţe, diagrame) trebuie să fie cît mai redus, limitîndu-se la strictul necesar. Fotografiile vor fi de contrast, desenele precis executate, iar schiţele şi diagramele făcute în tuş. Nu se primesc schiţe sau desene colorate. Pe spatele desenului sau fotografiei se scriu: titlul articolului, numele autorului, numărul de ordine, precum şi menţiunea „sus" şi „jos".*

7. *Materialul grafic şi borderoul se pun într-un plic pe care se notează titlul articolului şi numele autorului şi se anexează la manuscris. Figurile fără legendă sau fără indicaţii în text nu vor fi publicate.*

8. *Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat care să nu depăşească 10 rînduri dactilografiate; nu se vor publica rezumate mai mari. Aceste rezumate urmează să fie traduse în limbile: rusă, franceză, engleză şi germană.*

9. *Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.*

10. *Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorului.*

11. *Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptare sau neacceptare, ori eventual despre necesitatea modificărilor articolului.*

EDITURA MEDICALĂ
str. Aristide Briand, nr. 7
Bucureşti

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului, nr. 8
raionul „16 Februarie"

ORSZ. MŰSZAKI KÖNYVTÁR 1883
104

TABLE OF CONTENTS

GENERAL REPORTS

Pag.

K. Aliev — Plants with acyclic terpene-containing ethereal oils 449

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

G. Ciogolea, G. Morait, N. Teodorescu, Silvia. Creangă, Nirvana Nicoară — A new method for the volumetric determination of lead 457

P. Ionescu Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Elena Georgescu, Dorina Dincă — Contributions to the study of ergot of rye (Claviceps purpurea). Note I. Preparation of injectable solutions 463

V. Galea, N. Preda, V. Stănculescu, M. Gagiu, I. Pitea — Biochemical alterations due to the toxic effect of aniline induced experimentally in rats 471

A. Constantinescu, T. Stan, N. Popovici — Contributions to the electrophoretic separation of strychnine and quinine in a tincture mixture 477

E. Grigorescu, V. Nuțu, S. Cristea — Contributions to the pharmacognostic study of flores te fructus Craetaegi products (Cratraegus monogyna Jacq). . . . , . . 483

Irina Solomon Ionescu, Domnica Popescu, T. Constantinescu — Study of the methods used in determining methyl-thiouracil in tablets 491

THE TECHNIQUE AND RATIONALIZATION OF WORK

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — Volumetric method applied to the determination of aluminium copper 497

REVIEWS

REPORTS

INHALTSANGABE

ALLGEMEINREFERATE

Seitte

P. K. Aliev — **Pflanzen, deren** ätherische Öle azyklische Terpene enthalten . . . 449

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, N. Teodorescu, Silvia Creangă, Nirvana Nicoară — Ein neus Verfahren zur volumetrischen Bleibestimmung 457

P. Ionescu Stoian, Petra Ban, E. Savopol, Elena Georgescu, Dorina Dincă — Zum Studium des Mutterkorns. I. Mittlg. Zubereitung der Injektionslösung 463

V. Galea, N. Preda, V. Stanculescu, M. Gagiu, I. Pitea — Biochemische Änderungen, die durch den toxischen Einfluß von Anilin im Rattenexperiment hervorgerufen werden . . . 471

A. Constantinescu, T. Stan, N. Popovici — Zur elektrophoretischen Trennung von Strychnin und Chinin in einem Tinkturengemisch 477

E. Grigorescu, V. Nuțu, S. Cristea — Zur pharmakognostischen Erforschung der Droge Flores und Fructus Crataegi (Crataegus monogyna Jacq) 483

Irina Solomon Ionescu, Domnica Popescu, T. Constantinescu — Darlegung der Verfahren zur Schädigung von Methylthiouracil in Tabletten 491

TECHNIK UND ARBEITS RATIONALISIERUNG

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — Anwendung einer volumetrischen Methode bei der Bestimmung von Cuprum aluminatum 497

BUCHBESPRECHUNGEN

REFERATE

FARMACIA Nr. 8/1962

SUMAR

REFERATE GENERALE — Pag.

Prof. **P. K. Aliev** — Plante ale căror uleiuri eterice conţin terpeni aciclici . . . 449

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. **Gh. Ciogolea**, farm. **Gh. Morait**, farm. **N. Teodorescu**, farm. **Silvia Creangă**, farm. **Nirvana Nicoară** — O nouă metodă de dozare volumetrică a plumbului 457

Prof. **P. Ionescu Stoian**, farm. **Petra Ban**, farm. **E. Savopol**, farm. **Elena Georgescu**, farm. **Dorina Dincă** — Contribuţii la studiul cornului de secară. Nota I. Prepararea soluţiei injectabile 463

Prof. **V. Galea**, farm. **N. Preda**, chim. **V. Stănculescu**, farm. **M. Gagiu**, chim. **I. Pitea** — Modificări biochimice provenite prin influenţa toxică a anilinei experimentate pe şobolani 471

Farm. **A. Constantinescu**, farm. **T. Stan**, farm. **N. Popovici** — Contribuţii la separarea electroforetică a stricninei şi chininei dintr-un amestec de tincturi 477

Farm. **E. Grigorescu**, farm. **V. Nuţu**, farm. **S. Cristea** — Contribuţii la studiul farmacognostic al produselor flores et fructus Crataegi (Crataegus monogyna Iacq) 483

Farm. **Irina Solomon-Ionescu**, farm. **Domnica Popescu**, chim. **T. Constantinescu** — Studiul metodelor de dozare a metiltiouracilului din comprimate 491

TEHNICĂ ŞI RAŢIONALIZAREA MUNCII

Farm. **A. Spitzer**, farm. **A. Schweiger**, farm. ing. **V. Popovici** — Metoda volumetrică aplicată pentru determinarea cuprului aluminat . . . 497

RECENZIE

REFERATE

I. P. 2. c. 2937

Lei 6

E 2159

R

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. dr. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M. VASILESCU

9

Septembrie 1962

EDITURA MEDICALĂ

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

Срт.

Виорика Мындреч, С. Кополович, Г. Минчеф, Иляна Попеску, Елена Енэкеску, Елена Динку — Новые точки зрения в связи с приготовлением глазных примочек 513

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л. Фюлеп, А. Блашек — Комплексометрическое определение гипофосфитов I. Комплексометрическое титрование щелочных гипофосфитов 525

В. Галя, Мария Ариошан, Джорджета Лупуциу — Биохимические изменения в печени белых крыс под влиянием синтетических органических красителей — оранж G.G.N. и амарант. 531

Лия Зоммер, Леоние Минцер, Джорджета Рындашу — Антимикробное действие эфирного масла, извлекаемого из *Herba Equiseti minoris*. 535

ТХЕНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Д. Чаушеску — Скоростное волюметрическое определение йона SO_4 в фармацевтических препатратах 543

Ирина Соломон-Ионеску, Мария Продеску, Елена Кугуряну — К вопросу изучения количественного определения бромида неостигмина в таблетках . 551

М. Маджеру, Мария Продеску, Ирина Соломон-Ионеску — Калориметрическое определение сульфата бензедрина в таблетках 555

ОРГАНИЗАЦИЯ. ИСТОРИЯ ФАРМАЦИИ

Т. Ховат, М. Айтай — Вопросы организации современных аптек 559

С. Иэжак — О прошлом и настоящем истории фармации в РНР 565

ОБЪЯВЛЕНИЯ
РЕЦЕНЗИИ

SOMMAIRE

REVUES GÉNÉRALES

Page

Viorica Mîndreci, S. Copolovici, Gh. Mincef, Ileana Popesco, Elena Enăchesco, Elena Diniu — Nouveaux points de vue dans la préparation des collyres 513

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

L. Fülöp, A. Blazsek — La détermination complexométrique des hypophosphites I. Titrage complexométrique des hypophosphites alcalins 525

V. Galea, Maria Arieşan, Georgeta Lupuţiu — L'action des colorants organiques de synthèse orange G.G.N. et amaranthe sur le foie de rats blancs et les modifications biochimiques . 531

Lia Sommer, Leonie Mintzer, Georgeta Rîndaşu — L'action antimicrobienne de l'huile volatile extraite de **Herba Equiseti minoris.** 535

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

D. Ceauşesco — La détermination volumétrique rapide de l'ion SO_4 dans les formes pharmaceutiques. 543

Irina Solomon-Ionesco, Maria Prodesco, Elena Cucinreanu — Contributions à l'étude de la détermination quantitative du bromure de néostigmine des comprimés. 551

M. Madgeru, Maria Prodesco, Irina Solomon-Ionesco — Le dosage colorimétrique du sulfate de benzédrine des comprimés 555

ORGANISATION. HISTOIRE DE LA PHARMACIE

T. Horvath, M. Ajtay — Problèmes d'organisation des pharmacies modernes 559

S. Izsak — Le passé et le présent de l'histoire de la pharmacie dans la République Populaire Roumaine . . . . , , 565

ANNONCES
ANALYSES

F A R M A C I A

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 9 SEPTEMBRIE 1962

KÖNYVTÁR ... DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT ... 1983

Noi puncte de vedere la prepararea colirelor *

Farm. **Viorica Mindreci**, farm. **S. Copolovici**, farm. **Gh. Mincef**, farm. **Ileana Popescu**, farm. **Elena Enăchescu**, farm. **Elena Diniu**

Farmacia nr. 7, Craiova

Din punct de vedere etimologic, noțiunea *collyria* vine de la cuvîntul grec κωλλαω (aglutinare), adică preparate de unguente avînd consistența unei paste, cum se foloseau în antichitate.

Aceasta ne dovedește că omul a fost totdeauna preocupat să-și păstreze cel mai prețios dintre simțuri — văzul.

Dacă se urmărește evoluția acestor forme medicamentoase se poate vedea că drumul parcurs de la preparatele păstoase galo-romane, pînă la soluțiile oftalmice izotonizate, tamponate și sterilizate moderne, drumul este foarte lung.

Astăzi, Farmacopeea internațională definește colirele ca fiind preparate medicamentoase destinate să vindece bolile de ochi.

Există totuși discuții în ce privește nomenclatura și clasificarea acestor forme farmaceutice.

Farmacopeea ungară include sub numele de *collyria* nu numai soluțiile oftalmice propriu-zise, ci și unguentele care în alte texte oficiale sînt notate separat.

Farmacopeea elvetică V include sub denumirea de colire, atît picăturile oftalmice *(Augentrophen)*, cît și băile oculare *(Augenwasser)*.

Farmacopeea britanică prin colire înțelege nu picăturile oftalmice, ci loțiunile sau băile oculare.

Picăturile de ochi corespund cu *oculoguttae* din Farmacopeea daneză IX, cu *Cllugria* din Farmacopeea finlandeză, 1937, preoum și cu *Collires* din cea franceză 1937.

Neuwald și colaboratorii propun pentru Monografia soluțiilor oftalmice a Republicii Democrate Germane să se includă în viitoarea ediție a Farmacopeei ca termen general noțiunea *Solutione opthalmicae*, care să includă, atît picăturile de ochi *oculoguttae (Augentrophen)*, cît și apele oftalmice *„collyria“ (Augenwasser)*.

F. R. VII definește colirele *Collyria* preparate farmaceutice de obicei lichide folosite în tratamentul bolilor de ochi, cuprinzînd sub acest nume, atît picăturile, cît și apele oftalmice.

---

* Comunicare făcută la Simpozionul interregional Pitești în ședința din 15.VI.1962.

Specialiştii sînt de părere să se ajungă la o unificare a acestei nomenclaturi cel puţin în redactarea Farmacopeei internaţionale, şi propun să se păstreze ca denumire generală aceea de „soluţii oftalmice", subdivizînd-o în colire sau picături oftalmice şi băi sau loţiuni oftalmice. Diferenţa dintre aceste două forme constă în special în cantităţile folosite şi deci în concentraţiile medicamentelor active.

Unguentele oftalmice *oculenta* constituie alt capitol şi nu intră în prezenta expunere.

Pentru a înţelege mai bine mecanismul de acţiune al colirelor găsim necesar să prezentăm sumar anatomia părţilor ochiului pe care se aplică medicamentul. Corneea ochiului este bariera care separă umoarea apoasă dintre ea şi cristalin de lumea exterioară. Celelalte părţi ale globului ocular sînt acoperite de sclerotică, în care se termină corneea, şi care, ca şi aceasta, nu conţine vase de sînge. De aceea, în caz de infecţie, aceste ţesuturi bogate în substanţe nutritive sînt lipsite de apărare prin circulaţia sanguină, aşa încît aici infecţiile pot fi adesea fatale. Deasupra scleroticei se află conjunctiva, care acoperă suprafaţa globului ocular pînă la marginea scleroticei, şi îmbracă partea inferioară a pleoapelor. Pleoapele formează sacul conjunctival, superior şi inferior. Medicamentele oftalmice lichide apoase sau uleioase se aplică în special în cel inferior (sacul conjunctival inferior). În unghiul extern se află glanda lacrimală, care secretă continuu lichid lacrimal, astfel încît corneea este mereu umezită şi nu se usucă niciodată. Lichidul lacrimal se răspîndeşte, prin bătaia pleoapei, pe suprafaţa interioară a ochiului şi curge prin canalul lacrimal nazal în nas. Continua scurgere a lichidului lacrimal care creşte în cazurile de iriaţii ale corneei face ca o mare parte a soluţiei oftalmice apoase să fie spălată de pe cornee şi sclerotică, şi să treacă prin canalele lacrimale în cavitatea nazală. Este drept că forţele de adeziune şi cele capilare menţin pe cornee o cantitate mică de lichid medicamentos, iar prin bătăile repetate ale pleoapelor se împinge colirul în sacul inferior al pleoapei. S-a constatat că o mare parte din moleculele substanţei medicamentoase nu pătrund prin cornee în ochi, ci sînt eliminate prin secreţia lacrimală. Experienţele cu soluţie de fluoresceinat de sodiu au arătat că picăturile pentru ochi nu aderă de cornee decît timp de 5—6 minute.

Oftalmologii sînt adesea nevoiţi să individualizeze compoziţia unui colir în afară de specialităţile oftalmice cu compoziţie stabilită şi cu caracter general.

Cunoştinţele în domeniul colirelor au făcut progrese importante în ultimii 20 de ani.

Au apărut atît de multe puncte de vedere noi, încît prepararea corectă a unui colir nu mai este un lucru simplu.

În general se afirmă că puţine capitole din tehnica farmaceutică a trezit atîta interes în special în ultimul deceniu ca cel cu privire la soluţiile oftalmice. Cu tot numărul mare de lucrări în legătură cu acest subiect, se constată încă dezacorduri asupra anumitor puncte. S-a conchis că trebuie să fie o strînsă colaborare între tehnica farmaceutică şi oftalmologi pentru a putea împăca exigenţele tehnicii farmaceutice cu cele ale medicului specialist în privinţa acestor forme farmaceutice.

Unii cercetători au făcut în anul 1955 o anchetă interesantă pe lîngă numeroşi oftalmologi din mai multe ţări, în urma căreia s-a putut stabili că nu toţi medicii profesionişti sînt de acord asupra unor condiţii socotite fundamentale în prepararea soluţiilor oftalmice. Astfel, dintre 100 de oftalmologi întrebaţi, numai 59 au găsit că este necesară o filtrare constantă a soluţiilor oftal-

mice; 32 % au găsit că este necesar să se adauge conservanţi, iar 47 % sînt de părere să se adauge numai la anumite soluţii. La alegerea conservantului, produsul care a întrunit maximum de voturi (72 %) a fost clorura de benzalconiu, 17 % au preferat clorbutanolul, 9 % nitratul de fenilmercur, iar 2 % acidul boric. Numai 27 % au găsit necesară izotonizarea, iar 29 % au găsit că este necesară această operaţie numai pentru anumite soluţii şi numai 18 % dintre oftalmologii întrebaţi au găsit că este necesar ca soluţiile oftalmice să fie tamponate.

În urma acestor constatări şi ca rezultat al experienţelor făcute s-au pus următoarele întrebări: ce condiţii galenice ar trebui să îndeplinească un colir, de ce condiţii trebuie să se ţină seama la o specialitate, de ce condiţii la o prescripţie de receptură şi în ce măsură pot şi trebuie să fie îndeplinite acestea ?

O specialitate oftalmică se poate experimenta în laborator şi clinică. Pentru o prescriere oftalmică individuală însă, care ajunge în mîinile bolnavului la circa o oră după preparare, acest lucru nu mai este posibil.

Astăzi, numărul medicamentelor care se prescriu în colire este foarte mare şi variat.

Citām: săruri metalice (Cu, Zn, Hg, Ag etc.) şi derivaţi organometalici (proteinat de Ag., nucleinat de acid boric şi borax); sulfamide (sulfatiazol, sulfacetamidă, sulfametizol etc.); fenoli (rezorcină, săruri de amoniu cuaternare); antibiotice (penicilină, streptomicină, cloramfenicol, tetracicline, neomicină etc.); anestezici locali: cocaină, procaină, tetracaină; miotice: pilocarpină, ezerina, neostigmina.

Midriatice: atropină, hematropină, scopolamină.

Vasoconstrictoare: adrenalină, efedrină.

Corticosteroizi: cortizon, hidrocortizon, prednisolon.

Vitamine: A, B_1, B_2, C, D, E, F.

Enzime: hialuronidază, tripsină, lizozină, streptokinază, kinotripsină etc.

Antihistaminice: difenilhidrazină, antazolină

Diverse: rutin, heparină, digitalină.

Dată fiind această gamă variată de medicamente care se prescriu în tratamentul afecţiunilor oculare, este necesar să se cunoască îndeaproape condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească colirele, şi anume:

1. Izotonia.
2. Izohidria.
3. Stabilitatea chimică a principiilor activi şi a substanţelor adjuvante.
4. Sterilitatea şi conservarea în stare sterilă.
5. Toleranţa fiziologică.
6. Maximum de activitate farmacologică la care unii autori adaugă şi vîscozitatea.

Unele din aceste condiţii sînt considerate esenţiale, pe cînd altele pot fi interpretate cu multă largheţă.

Izotonia. Un colir este izotonic atunci cînd are aceeaşi concentraţie moleculară, respectiv aceeaşi presiune osmotică cu a lichidului lacrimal.

Încă din 1889, Massart a afirmat că scăderea punctului de congelare al lichidului lacrimal era —0,8°, corespunzătoare la o concentraţie de clorură de sodiu 1,4 %. Experienţele sale au fost valabile pînă cînd alţi cercetători au descoperit valoarea definitiv acceptată pentru scăderea punctului de congelare al lichidului lacrimal —0,52°, care corespunde la o soluţie de clorură de sodiu 0,9 %. Aceasta dovedeşte că soluţiile izotonice cu serul sanguin sînt izotonice şi cu lichidul lacrimal.

Introducerea în ochi a unei soluții hipotonice sau hipertonice poate aduce după sine neplăceri, care se manifestă prin senzații de usturime sau durere, datorită iritării membranei oculare. Din punct de vedere practic, izotonizarea soluțiilor oftalmice nu are importanță prea mare. Aceasta se datorește capacității de adaptare a ochiului față de soluțiile cu diverse concentrații osmotice.

După experiențe mai recente s-a constatat că deși corneea constituie țesutul cel mai sensibil la durere, ea suportă fără inconveniente concentrații de clorură de sodiu cuprinse între 0,60 și 1,50 %.

Mirimanoff a dovedit că o soluție conținînd 2 % NaCl nu este dăunătoare pentru ochiul uman chiar în caz de inflamație (este destul să ne gîndim la apa de mare cu care ochiul vine în contact chiar cu concentrații mai mari de NaCl), fără să producă iritații.

Aceasta l-a determinat pe Mirimanoff să scrie în 1959 despre această problemă următoarele: „Importanța acestei operații (izotonia) care a făcut să curgă mult mai multă cerneală decît lacrimi a fost foarte exagerată".

Alți cercetători au găsit, de asemenea, că limita de toleranță superioară poate să ajungă pînă la 2 % NaCl, atît pentru ochiul normal, cît și pentru cel inflamat.

Trolle-Lassen a arătat că soluțiile hipertonice sînt relativ mai bine tolerate decît cele hipotonice.

Alții au obținut o mai mare penetrare prin cornee a unor soluții hipotonice de clorhidrat de procaină față de cele izotonice. Deși aceste rezultate experimentale sînt interesante, sînt totuși prea limitate pentru a se putea trage concluzii cu caracter general. Unii autori susțin chiar că operațiile pentru ajustarea izotoniei nu aduc în cea mai mare parte a cazurilor nici o ameliorare, ci dimpotrivă complică tehnica de preparare și constituie un prejudiciu pentru sterilitatea soluțiilor injectabile.

Cercetările care se vor face în viitor urmează să clarifice această problemă.

De remarcat este faptul că deși experiențele recente au dovedit inutilitatea corectării cu precizie a izotoniei, concepția clasică și tradițională de a ajusta izotonia a determinat pe aceeași cercetători galeniști să găsească metode și să întocmească nomograme (grafice) pentru ajustarea rapidă a izotoniei soluțiilor oftalmice.

Izotonizarea colirelor prezintă importanță pentru că contribuie la realizarea unui medicament mai ușor de suportat. Ea devine obligatorie pentru soluțiile oftalmice cu presiune osmotică mult diferită de cea normală. De asemenea, este necesar să se izotonizeze spălăturile oftalmice, întrucît în cazul lor mucoasa oculară vine în contact cu cantități mai mari de soluție medicamentoasă. Pentru picăturile de ochi, cantitatea mică de colir administrat (1—2 picături), precum și scurta ședere a colirului pe cornee și diluarea lui rapidă în caz de iritare prin lăcrămări accentuate, împiedică vătămările produse de proprietățile extrem de anizotonice ale colirului. Puține soluții oftalmice se întrebuințează hipertonice. Citâm sulfacetamida, care în soluție hipertonică își exercită mai bine acțiunea bactericidă.

F. R. VII prevede că soluțiile oftalmice să fie izotonizate (nu se izotonizează soluțiile coloidale, deoarece substanța cristaloidă adăugată pentru izotonizare poate să distrugă echilibrul coloidal).

Izohidria. A doua condiție de care trebuie să se țină seama la prepararea colirelor pentru ca soluția oftalmică să nu fie dureroasă este ajustarea pH sau izohidria. Vom vedea că și în cazul izohidriei, ca și la izotonie, nu toți autorii

sînt de acord asupra valorii efective a pH lacrimal. Întrucît valoarea pH unui colir variază, după literatura de specialitate, între 6,3 şi 9, majoritatea autorilor consideră pH lacrimilor = 7,4. Lichidul lacrimal conţine cca. 0,7 % proteine cărora se datoresc în mare parte proprietăţile sale de tampon. Dintre electroliţi conţin cca. 0,78 % clorură de sodiu şi cca. 0,2 % bicarbonat de sodiu. Prin saturare cu bioxid de carbon se produce un sistem tampon bicarbonat-acid carbonic, cu un pH de cca. 7,4. Cînd lichidul lacrimal vine în contact cu aerul se degajează bioxid de carbon, iar valoarea pH urcă întîi la 8 şi chiar peste această valoare, în funcţie de gradul de pierdere a bioxidului de carbon. După recentele experienţe ale lui Trolle-Lassen, ochiul uman tolerează cel mai bine, în sensul de a nu se produce iritaţii sau durere, soluţii cu pH = 7,3—9,7. Deci, suportă mai bine soluţiile alcaline decît pe cele acide, dar majoritatea colirelor au reacţie acidă pentru că alcaloizii pe care îi conţin de obicei sînt săruri ale unor baze slabe cu acizi tari. Totodată s-a constatat că soluţiile care au un pH mai mic de 5,8 sau mai mare de 11,4 produc iritaţii în 99 % din cazuri. Este de subliniat faptul că ochiul uman are capacitatea să tolereze soluţii care au o scară destul de mare a valorilor de pH.

Reacţiile neplăcute datorite diferenţei de pH sînt înlăturate prin următoarele proprietăţi ale lichidului lacrimal: acţiune neutralizantă, atît faţă de acizi, cît şi faţă de baze, precum şi secreţia lacrimală de reacţie în urma instilării unei soluţii iritante în sacul conjunctival. La acestea se adaugă şi faptul că se instilează cantităţi neglijabile de colir (1—2 picături), echivalente cu 0,05 pînă la 0,10 ml. Datorită acestor motive, după alţi autori, ochiul ar tolera colire al căror pH este cuprins între 3,5 şi 10,5. Durerea şi iritarea sînt legate, fie de relaţii osmotice nefavorabile ale colirului, fie de un pH nefavorabil sau de natura înseşi a substanţei medicamentoase (anestezici locali, săruri de metale grele, săruri de amoniu cuaternar cu concentraţie mare etc.). Durata acestor fenomene iritative depinde în special de timpul necesar ca lacrimile să readucă pH iritant la nivelul tolerat. De exemplu: clorhidratul de pilocarpină chiar în concentraţie de 1 % şi cu atît mai mult de 2 %, 3,4 % cu valoarea pH de cca. 4, necesită cantităţi mari de lacrimi pînă ce pH creşte la o valoare care să oprească acţiunea de iritare.

Practic, ori de cîte ori se urmăreşte ajustarea pH unui colir se va căuta să se aducă la valoarea pH lichidului lacrimal 7,2 pînă la 7,4. Ochiul poate suporta destul de uşor soluţii al căror pH este cuprins între 6,5 şi 7,4, însă la acest pH, solubilitatea chimică a multor substanţe medicamentoase este pusă în pericol. Aducerea la pH adecvat este legată de prezenţa unei soluţii tampon.

Prin tamponarea soluţiilor oftalmice se urmăresc trei scopuri:

1. micşorarea senzaţiei de durere;
2. reglarea unei valori de pH cu acţiune terapeutică optimă;
3. asigurarea stabilităţii chimice a substanţelor medicamentoase.

Drept tampon, literatura de specialitate recomandă mai multe formule în funcţie de proprietăţile colirului de tamponare. Deosebim tampon de borax-acid boric, tampon de fosfaţi, tampon de acetaţi şi tampon de propionat de sodiu şi acid boric.

Tamponul de acetaţi are capacitate de tamponare în mediul acid. Cel de propionat şi acid boric are capacitate de tamponare egală cu a tamponului de acetaţi şi prezintă în plus avantajul de a acţiona bacteriostatic. Boraţii şi fosfaţii se recomandă să fie folosiţi cu discernămînt, întrucît pot da compuşi greu solubili cu unii alcaloizi.

S-a constatat că atunci cînd soluția de clorhidrat de pilocarpină 2—4% se prepară cu un tampon de fosfați cu pH = 6,8, soluția este mai iritantă decît atunci cînd substanța se dizolvă în apă distilată. Din nefericire, soluția tamponată a acestui alcaloid este mai puțin stabilă decît soluția netamponată. Așadar, cînd este necesară sterilizarea prin căldură a soluției (în cazul unui ochi vătămat) se va prepara soluția cu un pH mai acid, însă cînd tratamentul este de lungă durată și pentru un ochi intact, bolnavul va prefera, desigur, o soluție mai puțin dureroasă.

Un alt aspect care prezintă interes este influența concentrației ionilor de hidrogen asupra activității farmacologice.

Și asupra acestui punct părerile cercetătorilor galeniști și oftalmologi sînt diferite. Unii au demonstrat că absorbția medicamentului prin cornee este proporțională cu cantitatea de bază liberă din soluție. Ei susțin că trecerea pilocarpinei prin cornee este de cca. 5 ori mai mare la pH = 7,8, decît la pH = 4,5. Alții au constatat că la medicamentele active cationice (anestezicii locali: cornecaină, tetracaină), creșterea pH, concomitent cu ajustarea izotoniei, mărește considerabil durata acțiunii anestezice, pe cînd dacă se ajustează numai izotonia, lăsînd neschimbat pH, nu se observă variații importante.

Pe de altă parte, alți cercetători ținînd seama de criterii mai apropiate de practică au observat că, din punct de vedere clinic, soluțiile cu pH mai ridicat nu sînt cu mult superioare celor cu pH apropiat de cel al lichidului lacrimal, din cauza proprietății de tamponare pe care o posedă lichidul lacrimal, pe de o parte, iar pe de altă parte, din cauza lipsei de stabilitate a unor substanțe la pH mai ridicat. Aceasta a determinat pe Hamerlund și colaboratorii să propună o soluționare judicioasă a acestei probleme. Acești autori au sugerat că înainte de instilarea soluției oftalmice de alcaloid să se instileze o picătură de soluție tampon cu pH 9,2 (soluție de natriu boracic 2,6%). Această soluție provoacă o creștere temporară a pH lacrimal și în acest caz soluția de alcaloid produce o activitate optimă.

În cele ce urmează vom indica influența pe care o are pH asupra stabilității soluțiilor oftalmice și tamponării acestora.

Motivul cel mai important pentru care se urmărește ajustarea pH unei soluții oftalmice și care constituie și punctul de vedere modern al acestei operații, și totodată interes practic, este menținerea stabilității substanței active.

Pentru *anestezicii locali* (cocaină, tetracaină, procaină) nu se pot folosi în practică soluții oftalmice cu un pH apropiat de cel al lichidului lacrimal și nici apropiat de cel optim în ce privește activitatea farmacologică, pentru a nu avea riscul unei precipitări a bazei libere sau al unei hidrolize (datorită funcțiilor esterice și amidice). Posibilitatea sterilizării cu ajutorul autoclavului este în raport strîns cu concentrația în ioni de hidrogen. Produșii de hidroliză ai anestezicilor de mai sus sînt inactivi din punct de vedere farmacologic. Alterarea soluțiilor de clorhidrat de procaină la diverse pH și la temperaturi diferite a fost studiată de numeroși cercetători. Maximum de stabilitate pentru această soluție este la pH 3,3. La acest pH, soluțiile pot fi supuse și sterilizării în autoclav. S-a observat că soluțiile de cocaină 2—3% tamponate cu fosfați la pH 6,5 își mențin activitatea optimă și după 50 de zile. Soluțiile de atropină pot fi sterilizate în autoclav numai la pH inferior sau egal cu 5. A fost păstrată și 2 ani o soluție de atropină, la temperatura camerei, la pH 4,5 în prezența unui agent conservant.

Alt cercetător a demonstrat că soluția de atropină 1% tamponată la pH 6,5 poate fi sterilizată 30 de minute la 100° fără a suferi modificări apre-

ciabile. În cazul soluțiilor de alcaloizi și anestezici locali trebuie să se țină seamă de eventuala alcalinitate cedată de sticlă.

Soluțiile de bromhidrat de scopolamină și homatropină se pot păstra la temperatura camerei la fel cu atropina dacă pH soluției este inferior sau egal cu 4,5. Soluțiile de pilocarpină și sărurile sale sînt sensibile la hidroliză ca și atropina; pot fi totuși sterilizate în autoclav dacă se respectă valoarea pH inferior sau egal cu 5. Unii cercetători susțin că soluțiile netamponate de pilocarpină se conservă nealterate timp de 3 luni.

Ezerina este substanța cea mai nestabilă care se folosește în practica oculistică. Soluțiile sale se colorează în roșu pînă la brun datorită produsului de hidroliză (ezerolina), care este inactiv ca miotic.

Unele tratate de specialitate adaugă drept conservanți substanțe reducătoare: sulfit, metabisulfit, dar acestea nu împiedică hidroliza și ca atare nu se recomandă folosirea lor. Soluțiile se pot păstra ani de zile la temperatura de 25° și ferite de lumină dacă se respectă valoarea pH 5.

Soluțiile de adrenalină se colorează de la galben pînă la brun datorită unor fenomene de oxidare și eventual de racemizare, în lipsa unui antioxidant. Unii susțin că totuși soluțiile ar fi stabile fără adăugare de antioxidant dacă se respectă valoarea pH 5—6 cu tampon de fosfați.

Respectarea unui anumit pH al soluțiilor oftalmice care conțin antibiotice și a conservării lor are, de asemenea, o mare importanță. Astfel, soluțiile de penicilină se pot conserva și 2 luni la temperatura gheței la pH 6,3 cu tampon citrat de sodiu 0,5% și în prezență de conservanți. Se recomandă însă să se prepare în cantități mici pentru 2—3 zile și să se ia măsura de a se folosi un instilator sterilizat pentru fiecare dată.

Soluțiile de streptomicină se pot păstra și o lună la temperatura camerei la pH 6,8 — 6,5.

Pentru colirele cu cloramfenicol se recomandă un pH de 7,3, soluția fiind stabilă și activă timp de 10 zile la acest pH.

Adăugarea de borax îi mărește solubilitatea. Încălzirea unei soluții de cloramfenicol cu pH 6,1 timp de 15 minute la 100° nu determină o pierdere apreciabilă a activității antibiotice. În schimb se inactivează la pH = 1 sau la pH = 10,5. La pH = 7, soluțiile se pot conserva 5 luni ferite de lumină. Se observă prin următoare o stabilitate mai mare a acestui antibiotic între limite mai mari de pH.

Soluțiile de tetraciclină sînt mai stabile în mediu neutru sau slab acid, cu adăugare de conservant. După Nakano, pH optim ar fi 6,8 în vehicul tamponat și în prezență de antioxidanți. Preparat astfel, colirul s-a observat că își menține activitatea cîteva săptămîni.

Alterarea soluțiilor de rezorcină ar fi de natură oxidativă și este mai mică la pH acid decît la pH alcalin. Pentru combaterea oxidării se adaugă ca antioxidant bisulfitul de sodiu. După unii autori, soluțiile de rezorcină la pH 5,3 tampon fosfatic prezintă o ușoară colorație galbenă după 15 zile de conservare la temperatura camerei.

Soluțiile de nitrat de argint netamponate au reacție acidă. Prin neutralizare se alterează. Unii cercetători recomandă pentru stabilitatea acestor soluții prepararea lor cu tampon de acetat de sodiu, cel fosfatic fiind incompatibil cu azotatul de argint. Mai recent s-a propus tamponarea colirului de nitrat de argint cu tampon acid boric 1,85%—borax 0,04% la un pH 6,3.

Pentru colirul cu sulfat de zinc s-a observat că pH maxim tolerat este 6,8. Deasupra acestei valori a pH hidratul de zinc precipită.

În concluzie, tamponarea colirelor trebuie considerată ca un factor recomandat, dar nu și indispensabil. În practica farmaceutică, realizarea izotoniei și izohidriei colirelor ridică probleme dificile din cauza cantităților mici de substanțe folosite. Pentru cazurile unde se poate ajusta pH, tratatele de specialitate recomandă să se prepare soluții oftalmice de bază. Aceste soluții sînt alcătuite din substanțe tampon (borați, fosfați sau acetați) și cloruri de sodiu, astfel încît prin adăugarea substanței active să se obțină o soluție izotonică și izohidrică, bineînțeles fiind asigurată conservarea în timp.

Cercetările recente au arătat că sterilitatea soluțiilor oftalmice este condiția cea mai importantă pe care acestea trebuie să o îndeplinească. În ultima vreme, problema a fost pusă foarte acut. S-au observat infecții în urma tratamentelor cu colire care au dus la intervenții chirurgicale și chiar la pierderea ochiului bolnav. Microorganismele de contaminare pot fi bacterii, ciuperci și viruși, ca: *Microccocus piogenes, aureus Escherichia coli, Proteus vulgaris, Streptococus, Bacilus subtilis,* dar cele mai frecvente accidente le dă *Pseudomonas aeruginosa,* care s-a găsit și în flora ochiului sănătos fără să producă infecții grave. Cînd însă epiteliul corneei este lezat accidental sau chirurgical, acest agent duce la infecții atît de grave, încît majoritatea se soldează cu pierderea ochiului. Deosebit de sensibile și periculoase la infectarea cu *Pseudomonas aeruginosa* sînt mai ales soluțiile de fluoresceinat de sodiu, sulfonamide, proteinat de argint, acid boric, penicilină și suspensiile de corticosteroizi. Este frecventă și contaminarea virotică, care produce keratoconjunctivita epidemică transmisă prin colire infectate în timpul folosirii. Afară de aceasta, un colir infectat cu ciuperci poate provoca pierderea stabilității lui chimice. Soluțiile uleioase prezintă avantajul unei posibilități mai reduse de contaminare bacteriană. Toate aceste constatări au dus la concluzia că soluțiile oftalmice trebuie sterilizate și menținute sterile. Este dificil să se realizeze o sterilizare completă și imposibil aproape să o menții pe tot timpul unui tratament de durată. De aceea, astăzi se preconizează ca postoperator să se folosească un colir pentru fiecare pansament, adică să se prepare un colir sterilizat la autoclav care să se administreze o singură dată, așa-zisele doze unice. Sterilizarea se face timp de 20 de minute la 120°, sub presiune, sau 30 de minute la 100°, în vapori fluenți.

Nu este necesară adăugarea de conservanți în cazul dozelor unice, deoarece conținutul se folosește în întregime sau se aruncă ceea ce rămîne de la prima administrare (conservantul în acest caz ar putea produce iritarea țesutului lezat).

Recipientele pentru doze unice trebuie să fie facute neapărat din sticlă neutră.

În cazul dozelor multiple, colirele pot constitui un mediu favorabil pentru dezvoltarea unor fermenți sau microorganisme care pot infecta soluția. De aceea este necesar să se adauge un conservant indicat, bactericid, fungicid și pe cît posibil sporicid. Și chiar preparat în aceste condiții un colir nu se poate întrebuința mai mult decît 4 săptămîni de la deschiderea flaconului. Alterările colirelor pot fi fizico-chimice sau biologice. Printre primele se numără reacțiile de oxidare, hidroliză, cauzate de multe ori de o infecție microbiană.

S-a constatat că majoritatea conservanților produc o iritație asupra membranei oculare. Acest fapt determină ca alegerea lor să se facă cu grijă și să se folosească soluții cît mai diluate. De asemenea, conservanții trebuie să fie compatibili cu substanțele active sau cu alți adjuvanți care intră în compoziția

colirelor. Un conservant bun pentru colire trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

— activitate antimicrobiană intensă;
— stabilitate fizico-chimică;
— să fie compatibil cu medicamentele oftalmice;
— să nu fie iritant;
— să nu modifice acţiunea terapeutică a medicamentului.

Acesta ar fi un conservant ideal care în realitate nu există. Citām pe cei mai des întrebuinţaţi:

Clorura benzalconiu (clorura de zefiran sau zefirol). Face parte din grupa detergenţilor cu acţiune dezinfectantă. Cu toate că asupra întrebuinţării ei există păreri contradictorii, este folosită pe scară largă în conservarea soluţiilor ofltamice. Este compatibilă cu aproape toate medicamentele precise în colire, cu excepţia nitraţilor, salicilaţilor şi iodurilor. Este solubilă în apă, stabilă la temperatură mai ridicată şi acţionează optim la pH = 7—7,5 în concentraţie de 1:10 000—1:50 000.

Dintre compuşii organo-mercurici cel mai folosit este *nitratul de fenilmercur*, merfenul sau mercaseptul, în concentraţii de 1:10 000—1:100 000. Este incompatibil cu bromurile şi iodurile.

Dintre derivaţii halogenaţi se foloseşte clorbutanolul în concentraţie de 0,50 % cu acţiune bacteriostatică. Folosirea sa este limitată datorită faptului că este inactivată în soluţiile alcaline, precum şi de căldura folosită la sterilizare în autoclav. Prezintă dezavantajul că are solubilitate scăzută. Este însă solubilă în alcoolul benzilic şi fenilic cu care se asociază. Prezintă avantajul că este inhibitor al bacteriilor gram-pozitive şi gram-negative, între care se include şi *Ps. aeruginosa*.

Alţi alcooli folosiţi drept conservanţi ai colirelor sînt: feniletanolul sau alcoolul β-feniletilic, care se găseşte în natură în esenţa de roze, ceea ce explică încă din vremuri îndepărtate folosirea apei de trandafiri în afecţiuni oftalmice. Are acţiune inhibantă chiar faţă de *Ps. aeruginosa*.

Alcoolul benzilic în concentraţie de 1 % singur sau asociat cu feniletanolul are şi acţiune anestezică locală pe lîngă cea bacteriostatică. Se foloseşte pentru conservarea soluţiilor oftalmice de cortizon şi hidrocortizon.

Acidul boric are acţiune bacteriostatică slabă şi nu dă o garanţie de conservare sterilă, din care cauză necesită asocierea cu alt bacteriostatic (clorura de benzalconiu).

Fenolul şi derivaţii săi sînt mai puţin întrebuinţaţi în conservarea soluţiilor oftalmice datorită acţiunii lor iritante.

Esterii acidului parahidroxibenzoic, nipaginul şi nipazolul în concentraţie de 1:1 000 pot fi eficace după unii autori, însă produc usturimi la concentraţii mai mari.

Sulfatul de polimixină este un antibiotic care în concentraţie de 1.000 u./ml constituie un bun conservant al soluţiilor oftalmice faţă de *Ps. aeruginosa*. Soluţiile sale nu rezistă la sterilizarea în autoclav şi necesită de aceea adăugarea unui agent activ după autoclavare.

Sulfatul de neomicină şi clorura de benzalconiu constituie cele mai bune vehicule oftalmice autosterile.

În afară de adjuvanții folosiți la colire pentru ajustarea izotoniei și pentru conservare trebuie luați în considerare și alte categorii de adjuvanți, și anume:

1. agenți înlocuitori;
2. agenți de suspensie și emulsionat;
3. agenți antioxidanți.

Agenții care măresc vîscozitatea soluțiilor oftalmice, numiți impropriu agenți înlocuitori, au scopul să mențină un timp mai îndelungat medicamentul pe epiteliu corneean prin mărirea vîscozității. În acest scop a fost introdusă în oftalmologie metilceluloza în soluții de 0,50—1 % alături de clorura de sodiu 0,9 %.

Folosirea metilcelulozei în oftalmologie a fost confirmată de mai mulți cercetători la colirul de homatropină în vehicul apos tamponat la pH 6,7 în concentrație de 0,25—1 %. Ei au obținut astfel un efect midriatic și cicloplegic mai mare decît toate dozele folosite în mediul apos. Totodată au constatat că metilceluloza provoacă o lăcrimare mai redusă, factor care contribuie la prelungirea efectului medicamentului. Au constatat că nu este iritantă în concentrație obișnuită. Atît metilceluloza, cît și carboximetilceluloza pot fi utilizate ca agenți de suspensie pentru prepararea suspensiilor oftalmice de sulfamide, antibiotice, cortizon etc.

În cazul colirului cu acetat de cortizon se recurge la asocierea cu carboximetilceluloză sodică.

Dăm mai jos o asemenea formulă:

Rp. Acetat de hidrocortizon	0,50
Metilceluloză	0,10
Carboximetilceluloză sodică	0,50
Alcool benzilic	0,50
Clorură de benzalconiu 1:10 000 ad	100 ml

Soluțiile de metilceluloză sînt preparate în general cu ajutorul apei reci și trebuie conservate pe gheață. Dispersiile nu sînt ușor de filtrat cu mijloacele din laborator. De aceea, prepararea soluțiilor oftalmice care conțin metilceluloză țin de domeniul industriei. Literatura străină de specialitate citează mai multe specialități de acest fel. Dispersiile de metilceluloză tind cu timpul să diminueze vîscovitatea și să prezinte fenomene de depolimerizare. De aceea este necesară adăugarea unui conservant (fenilmercur 0,002 %).

Compușii parahidroxibenzoici sînt contraindicați, întrucît formează complecși cu metilceluloza. Unii autori susțin că soluțiile de metilceluloză 1 % sînt inerte din punct de vedere chimic și neiritante pentru ochi. Ele pot fi folosite ca soluții care pot înlocui secreția lacrimală insuficientă în concentrații de 0,33—0,50 % alături de cloruri de sodiu și adăugînd conservanți (clorbutanol sau clorură de benzalconiu). În concentrație de 1 %, metilceluloza se folosește ca soluție pentru lentilele de contact.

Încorporarea *antioxidanților* în soluțiile oftalmice se folosesc în cazul medicamentelor foarte labile, care nu se pretează la conservare prelungită fără să se ia anumite precauții (cazul adrenalinei, ezerină).

Dintre antioxidanți cei mai folosiți sînt sulfitul de sodiu și metabisulfitul. Metabisulfitul nu este chiar o substanță inertă. Afară de faptul că are un pH acid, se descompune cu eliberare de anhidridă sulfuroasă în soluție la cald. Sulfitul neutru de sodiu este mult mai stabil. Aceste considerații duc la concluzia că folosirea antioxidanților să se facă cu o deosebită prudență.

Colirele uleioase nu prezintă multe avantaje în practică. Vehiculele cele mai folosite în acest scop sînt uleiul de măsline neutru sterilizat, uleiul de ricin și parafina lichidă, de asemenea sterilizată. Au avantajul față de cele apoase că nu se mai pune problema izotoniei și izohidriei. Trebuie să se țină seama că pentru anumite baze de alcaloizi solubilitatea în ulei este condiționată de prezența unei anumite cantități de acizi grași liberi. Aceștia neexistînd în uleiul de măsline și în cel de parafină, este necesară adăugarea unei cantități stoichiometrice de acid oleic pur steril. Prezintă avantaje față de colirele apoase că nu sînt atît de ușor contaminate cu microorganisme și totodată prezintă o activitate de mai lungă durată. Au însă dezavantajul unei absorbții foarte mici a medicamentului, întrucît soluțiile uleioase nu se amestecă cu lichidul lacrimal. Ele sînt din ce în ce mai puțin folosite.

Foarte promițătoare sînt așa-numitele „unguente-colire“ forme farmaceutice de tranziție între colire propriu-zise și unguentele oftalmice.

Relativ la prepararea soluțiilor oftalmice și la măsurile practice pentru prepararea colirelor, literatura de specialitate recomandă ca prepararea colirelor să se facă în condiții absolut aseptice, întocmai ca prepararea soluțiilor injectabile, și anume să se folosească substanțe medicamentoase pure.

Vehiculul folosit în cazul colirelor apoase să fie apa distilată proaspătă fiartă și răcită sau, în cazul celor uleioase, uleiurile de ricin sau de vaselină sterilizate dezacidifiate și sterilizate în prealabil o oră la căldură uscată, la 150°.

Prepararea să se facă în încăperi speciale, folosite numai pentru această operație, necesare obținerii unui colir în condiții optime, sau într-un compartiment al camerei de receptură, care poate fi dotat cu lămpi ultraviolete.

După alegerea vehiculului adecvat se procedează la solubilizarea substanței, urmată de filtrarea și sterilizarea soluției.

Filtrarea se face după diferite tehnici. Materialul filtrant poate fi hîrtie de filtru cu porozitate slabă sau placă de sticlă poroasă, sau în lipsa acestora bumbac foarte curat și steril.

Sterilizarea soluțiilor oftalmice se recomandă să se facă în autoclav, la fel ca aceea a soluțiilor injectabile pentru majoritatea colirelor care au fost preparate la un pH convenabil.

Pentru substanțele termolabile care nu suportă încălzire se folosesc filtrarea bacteriană sau procedeul aseptic. În acest caz trebuie să se facă prepararea soluțiilor oftalmice în mediu izolat, steril, cu materiale și vehicule sterilizate.

Filtrarea bacteriană se face cu ajutorul unor filtre care se adaptează la seringi. Aceste membrane filtrante sînt constituite din esteri de celuloză cu porozitate variabilă. Se mai folosesc filtre din sticlă, porțelan sau azbest.

Aceste filtre au avantajul că sînt practice, se spală și se sterilizează ușor, putîndu-se păstra în condiții aseptice, gata pentru o nouă întrebuințare. Afară de aceasta nu alterează pH soluției oftalmice.

Tot literatura de specialitate recomandă să se folosească recipiente sau ambalaje din sticlă neutră cu dop din material plastic și de mărimi potrivite; ba chiar se menționează că recent s-a reușit realizarea unor ambalaje din material plastic care rezistă la sterilizarea în autoclav. Aceste recipiente prezintă avantajul față de sticle că sînt mai ușoare, că nu mai prezintă pericolul denaturării pH soluției oftalmice prin cedarea alcalinității de către sticlă și nu sînt nici casabile.

Din cele expuse am văzut că privite prin lumina tehnicii moderne, farmacopeele recente, între care și Farmacopeea romînă, au devenit foarte exigente în privința preparării colirelor.

BIBLIOGRAFIE

* * * — *Farmacopeea Romînă*, ediția VII-a.
POPESCU C. — *Curs de tehnică farmaceutică*
IONESCU ST. — Prelegeri la F.P.S.M.F.
RUNTI C. — *Boll. Chim. Farm.*, 1960, nr. 5, p. 286.
KLEINMAN K. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1961, p. 95.
MÜNZEL K. — *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1961, p. 95.
MÜNZEL K. — *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1961, p. 6.
MÜNZEL K. — *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1961, p. 7.
RIEGELMAN S. — *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1958, august.
REKTORIK J., ZEJICEK R. — *Cskl. Farm.* V, 1956, p. 531—537.
TROSE D. — *Pharmazie*, 1962, nr. 2.

Articol intrat în redacție la 10.VI.1962.

Indicele de clasificare: 615.41:617.7

FARMACIA
vol. X, nr. 9, anul 1962

Determinarea complexometrică a hipofosfiţilor

I. Titrarea complexometrică a hipofosfiţilor alcalini

Farm. **L. Fülöp**, chim. **A. Blazsek**
Lucrare efectuată la Catedra de chimie analitică (cond.: conf. P. Soós) şi la Catedra de chimie farmaceutică (cond.: prof. L. Mártonffy) ale I. M. F. Tg. Mureş

Pentru determinarea cantitativă a hipofosfiţilor au fost elaborate numeroase procedee. Acestea se bazează mai ales pe acţiunea reductoare a ionului de hipofosfit; esenţa lor constă în faptul că în cursul reacţiei cu o substanţă oxidantă se poate stabili conţinutul în hipofosfit, ţinînd seama de consumarea acestei substanţe.

Potrivit unuia dintre cele mai vechi procedee, hipofosfitul care urmează a fi determinat se tratează cu $HgCl_2$, şi în cursul reacţiei se produce Hg_2Cl_2, care pe urmă poate fi determinată, atît gravimetric, cît şi iodometric.

Date bibliografice mai vechi arată că hipofosfiţii pot fi titraţi iodometric, atît în mediu acid, cît şi alcalin (1, 2, 3). De asemenea sînt cunoscute şi procedee bazate pe bromatometrie şi pe oxidarea cu clorură de brom (4, 5, 6). Cel mai utilizat procedeu pentru determinarea hipofosfiţilor este cel bromometric descris în Farmacopeea romînă Ed. VII (7). De această metodă se ocupă detaliat şi Ömböly (8), care constată că precizia procedeului este considerabil influenţată de concentraţia acidului prezent şi că numai respectîndu-se cu rigurozitate condiţiile experimentale pot fi obţinute rezultate corespunzătoare.

Pentru oxidarea hipofosfiţilor a fost utilizată, în afară de substanţele oxidante amintite pînă acum, şi soluţia titrată de $KMnO_4$, atît în mediu acid, cît şi în mediu neutru (9). În literatură sînt relatate şi procedee cerimetrice, dar acestea nu se utilizează în practică.

Una din cele mai mari dificultăţi pe care le întîmpină metodele menţionate constă în faptul că oxidarea ionilor de hipofosfiţi are loc foarte lent, astfel încît pentru efectuarea reacţiei este nevoie de 3—12 ore.

De asemenea, exactitatea rezultatelor este influenţată în mare măsură de concentraţia acidului prezent. Întrucît pentru efectuarea determinărilor este nevoie de timp îndelungat, nu trebuie să pierdem din vedere nici faptul că în cursul oxidării cu brom sau iod elementar se pot produce eventual pierderi de Br_2 sau J_2. Procedeul permanganometric efectuat în mediu neutru s-a dovedit a fi cel mai indicat pentru determinarea ionilor de hipofosfiţi. Şi cu această metodă rezultate precise se pot obţine numai dacă se respectă riguros condiţiile experimentale. La efectuarea tuturor procedeelor amintite mai sus, utilizarea mai multor soluţii de titrare constituie, de asemenea, o dificultate.

Dat fiind faptul că pînă acum nu s-a reuşit să se elaboreze un procedeu corespunzător pentru determinarea hipofosfiţilor din toate punctele de vedere, această preocupare reprezintă şi astăzi o problemă nerezolvată.

Verbitskaia și Romanova au elaborat o metodă vanadometrică pentru determinarea hipofosfiților, al cărei avantaj după părerea autorilor, este acela de a putea fi efectuată și în prezența fosfiților (10).

Procedeul elaborat de Gh. Ciogolea și colaboratorii folosește pentru prima dată titrarea complexometrică indirectă la determinarea hipofosfiților. Principiul acestei metode constă în transformarea hipofosfiților în fosfați prin oxidare cu acid azotic. După aceea, fosfatul obținut se tratează în exces cu soluție titrată de bismut, care pe urmă se retitrează complexometric (11, 12).

Ținînd seama de dificultățile pe care le prezintă procedeele menționate pînă acum, am urmărit în cursul cercetărilor noastre să transformăm reacția bazată pe proprietatea oxidantă a ionului mercuric într-o metodă complexometrică. În cadrul unor experiențe anterioare am urmărit dacă reacția azotatului de mercur cu o cantitate determinată de hipofosfit este cantitativă, titrînd excesul acestei substanțe cu o soluție de complexon în prezența indicatorului PAN (13).

Am observat că reacția nu este cantitativă, deoarece în asemenea condiții au loc și reacții secundare. Continuînd experiențele noastre am utilizat ca substanță oxidantă complexonatul de mercur, pe care Budesinsky (14) îl folosește la oxidarea zaharurilor și a altor compuși organici reductori. Am constatat că nu numai compușii organici determinați de Budesinsky, ci și ionii de hipofosfit în mediu acid reduc cantitativ complexonatul de mercur, transformîndu-l în mercur metalic. În cursul reacției se formează complexon liber în cantitate echivalentă cu hipofosfitul prezent.

$$2HgY^{2-} + H_2PO_2^{-} + 2H_2O = 2Hg + 2H_2Y^{2-} + H_2PO_4^{-}$$

Complexonul pus în libertate în cursul reacției a fost titrat cu o soluție titrată de $CuSO_4$, atît în prezența soluției tampon Schwarzenbach, cît și în mediu slab acid, în prezența acetatului de Na cu ajutorul indicatorului PAN. Pentru titrarea complexonului pus în libertate în cursul reacției a trebuit să alegem o soluție titrată care să nu intre în reacție cu complexonatul de mercur prezent în exces. Dat fiind faptul că logaritmul constantei de stabilitate a HgY^{2-} este 21,8 a trebuit să utilizăm o soluție titrată de sare metalică după care să se formeze un complexonat metalic cu o constantă de stabilitate sub această valoare. În cazul soluției titrate de cupru în prezența indicatorului PAN am observat un viraj net, atît în mediu acid, cît și în mediu alcalin. Logaritmul constantei de stabilitate a CuY^{2-} este mai mic decît al complexonatului de mercur (18,1) și de aceea am ales o soluție titrată de sulfat de cupru. La elaborarea metodei am utilizat un preparat Riedel de $NaH_2PO_2.H_2O$ p.a. Rezultatele obținute cu ajutorul metodei complexometrice elaborate de noi au fost comparate cu rezultatele procedeelor clasice de bromometrie și permanganometrie.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivii utilizați

1. 0,1 N complexonat de mercur (se dizolvă 37,2 g de complexon III, în 700 ml apă fierbinte, apoi se adaugă 23 g de HgO și se fierbe timp de 10 minute, lăsîndu-se în repaus o oră; se filtrează după 24 de ore, după ce se acidulează cu 40 ml H_2SO_4 10 %, apoi se completează pînă la 1 000 ml).
2. $CuSO_4$ 0,1 n.
3. Indicator PAN soluție alcoolică 0,1 %.
4. Acetat de Na sau citrat de Na cristalin.
5. Soluție tampon Schwarzenbach ($NH_4Cl + NH_4OH$)

Descrierea metodei

Se măsoară 0,2—0,22 g NaH_2PO_2 anhidru sau 0,24—0,25 g NaH_2PO_2 cu apă cristalizată într-un balon cotat de 100 ml; se dizolvă în apă și se completează pînă la semn. 10 ml din soluția de bază se pipetează într-un balon de titrare de 300 ml și se adaugă 20 ml complexonat de mercur, diluîndu-se cu 10 ml apă; apoi se păstrează pe baie de apă timp de 35—40 de minute. Se adaugă 2 g de acetat de Na (sau citrat de Na), se dizolvă și se diluează cu 100 ml apă. Complexonul pus în libertate se titrează cu o soluție de $CuSO_4$ 0,1 n în prezența a 5—6 picături de indicator PAN, pînă ce indicatorul virează de la culoarea galbenă spre violet-albastru. Determinarea poate fi efectuată și în mediu alcalin. În acest caz titrarea se face în prezența a 10 ml soluție tampon Schwarzenbach. Paralel cu determinările am efectuat și o probă oarbă pentru determinarea conținutului în complexon liber al complexonatului de mercur.

1 ml 0,1 n $cuCO_4$ = 0,0044 g NaH_2PO_2

Rezultatele obținute sînt trecute în tabelele I și II.

Tabelul I

Determinarea complexometrică a $NaH_2PO_2.H_2O$
[Riedel de Haen (Hannover)]

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (mg)	Cantitatea regăsită (mg)	Cantitatea în $NaH_2PO_2.H_2O$ (%)	Valoarea medie (%)	Diferența (%)
1	28,00	27,00	96,42		+0,07
2	26,30	25,35	96,38		+0,03
3	24,50	23,55	96,11		−0,24
4	22,80	21,97	96,36		+0,01
5	17,50	16,90	96,57		+0,22
6	20,25	19,48	96,20	*96,35*	−0,15
7	20,25	19,48	96,20		+0,15
8	18,59	17,97	96,66		+0,31
9	33,61	32,51	96,72		+0,37
10	43,03	41,45	96,33		−0,02
11	40,50	38,85	95,93		−0,42

Diferența dintre valoarea maximă și minimă: 0,79%

Tabelul II

Rezultatele determinărilor bromometrice și permanganometrice
(tabel comparativ cu valorile exprimate în %)

Nr. crt.	Determinarea bromometrică (%)	Valoarea medie (%)	Eroarea (%)	Determinarea permanganometrică (%)	Valoarea medie (%)	Eroarea (%)
1	96,50		−0,17	96,56		−0,46
2	97,40		+0,73	97,40		+0,38
3	96,10		−0,57	97,14		+0,12
4	96,45	96,67	−0,22	97,46	*97,02*	+0,44
5	97,20		+0,53	96,97		−0,35
6	96,82		+0,15	97,24		+0,22
7	96,22		−0,45	96,70		−0,32
Diferența dintre valoarea maximă și minimă: 1,3%				Diferența dintre valoarea maximă și minimă: 0,90%		

În cursul experiențelor noastre am observat că Mg și Ca în soluții tamponate cu acetat de Na sau citrat de Na nu jenează efectuarea metodei, și de aceea determinarea hipofosfiților alcalinopămîntoși poate fi realizată în aceste condiții. Datele noastre referitoare la aceste determinări și la determinarea hipofosfiților de Mn și Fe vor fi relatate într-o lucrare viitoare.

BIBLIOGRAFIE

1. LEBEAU și JANOT — Traité de Pharmacie chimique, 1955—1956.
2. * * * Pharmacopeea Helvetica, ed. 1934.
3. * * * Brittish Pharm. Codex, 1954.
4. KOLTHOFF I. M., BELCHER R. — *Volumetric Analysis.*, martie, 1957.
5. SCHULEK E., BURGER K. — *Acta Pharm. Hung*, 1960, nr. 2, p. 80.
6. * * * — Pharmacopeea Hung., ed. V, 1954.
7. * * * — Farmacopeea romînă, Ed. medicală, București, 1956.
8. ÖMBÖLY CS. — *Acta Pharm. Hung.*, 1958, nr. 1—2, p. 30.
9. KÖSZEGI D., SALGÓ F. — *Z. Anal. Chem.* 1956, nr. 4, p. 262.
10. VERBITSKAIA T. D., ROMANOVA N. K. — *Zavod. Lab.*, 1960, vol. 26, nr. 7, p. 818.
11. CIOGOLEA GH., MORAIT GH., NGUYEN HUU BAY — Institutul de medicină și Farmacie București, Sesiunea a VII-a științifică, 1961, vol. XI (nepublicat).
12. CIOGOLEA GH., BERAL H., VASILIEV R. și colab. — Conferința națională de farmacie, 1958, p. 90.
13. BLAZSEK A., GYÖRGY M. — *Farmacia* (București), 1961, nr. 12, p. 705.
14. BUDESINSKY B. — *Collection of Czech. Chem. Com.*, 1961, nr. 3, p. 78.

Articol intrat în redacție la 12.V.1962

Indicele de clasificare: 615.739.169.4:545

РЕЗЮМЕ

Разработан новый способ комплексометрического определения щелочных гипофосфитов. Суть этого метода состоит в том, что с помощью ртутного комплексоната йоны гипофосфитов окисляются, превращаясь в фосфаты и одновременно выделяя свободный комплексон, дозируемый в слабокислой (pH = 5—7) или щелочной (pH = = 10) среде с помощью титрованного раствора $CuSO_4$ в присутствии индикатора PAN. Способ отличается несложностью, быстрым выполненинем и имеет преимущество по сравнению с остальными методами в том, что определение может проводиться с помощью лишь одного титрованного раствора. Гипофосфаты могут быть определены с точностью нгже 1%.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont élaboré un nouveau procédé pour la détermination complexométrique des hypophosphites alcalins. L'essence de cette méthode consiste dans le fait que les ions d'hypophosphites sont oxydés à l'aide du complexonate de mercure, se transformant en phosphates et mettant en liberté en même temps le complexon libre qui, dans un milieu faiblement acide (pH=5—7) ou alcalin (pH=10), est dosé au moyen d'une solution titrée de $CuSO_4$, en présence de l'indicateur PAN. Le procédé est simple, rapidement applicable et il présente l'avantage, par rapport aux autres procédés, que la détermination peut être exécutée à l'aide d'une seule solution titre. Les hypophosphates peuvent être déterminés avec une précision au-dessous de 1%.

SUMMARY

A new procedure has been developed for the complexometric determination of alkaline hypophosphites. Essentially, hypophosphite ions are oxidated by mercury complexonate and transformed into phosphate, releasing the free complexon which, in a weak acid (pH = 5—7) or alkaline (pH = 10) medium, is determined by a titered $CuSO_4$ solution in the presence of PAN indicator. The procedure is simple, readily performed, and has the advantage over other procedures of requiring a single titered solution. Hypophosphates may be determined with an error of less than 1%.

ZUSAMMENFASSUNG

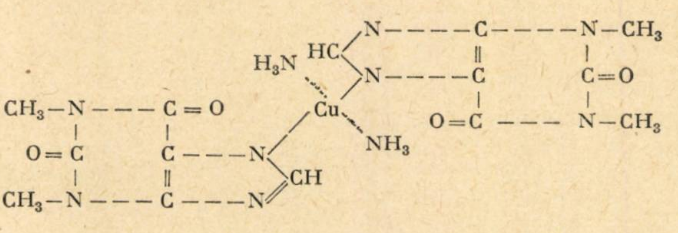
Für die komplexometrische Bestimmung der alkalischen Hypophosphite wurde ein neues Verfahren ausgearbeitet. Das Wesen dieses Verfahrens besteht darin, daß die Hypophosphitionen mit Hilfe von Quecksilberkomplexonat zu Phosphaten oxydiert werden, wobei gleichzeitig freies Komplexion entsteht, das in schwach saurem (pH = 5—7) oder alkalischem (pH = 10) Milieu mit einer titrierten $CuSO_4$-Lösung in Gegenwart von PAN als Indikator dosiert wird. Das Verfahren ist einfach, kann rasch durchgeführt werden und hat den anderen Verfahren gegenüber den Vorteil, daß die Bestimmung mit einer einzigen titrierten Lösung vorgenommen werden kann. Die Hypophosphite können mit einer Genauigkeit von weniger als 1% bestimmt werden.

REFERATE

CONTRIBUŢII LA STUDIUL DOZĂRII TEOFILINEI, M. Plumel, Ann. Pharm. Franc., 1962, nr. 1, p. 34

Metoda de determinare propusă de autor se bazează pe proprietatea teofilinei de a forma cu sărurile cuprice, alcalinizate cu amoniac, un precipitat albastru-azuriu, puţin solubil în soluţiile amoniacale diluate. Compusul este microcristalin şi se compune din 2 molecule de teofilină, două molecule de amoniac şi un atom de cupru.

Cafeina şi dihidroxipropilteofilina (care au poziţia 7 substituită) nu dau astfel de precipitate în condiţii asemănătoare. Structura compusului format poate fi considerată următoarea:



Această reacţie nu este dată nici de teobromină şi nici de derivaţii barbiturici, ca: dietilmalonilureea şi butiletilmaloniureea. Ea este dată de acidul uric şi de derivaţii teofilinei cu etilendiamina şi monoetanolamina.

Determinarea teofilinei se face cu aproximativ 1 g substanţă, care se dizolvă în 10 ml apă şi 0,5 ml amoniac, după care se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, care conţine 20 ml reactiv cupric (preparat din: 49,94 g $CuSo_4.5H_2O$,10 ml acid sulfuric 0,1 n şi apă q.s. pînă la 1 000 ml) şi 1,5 ml amoniac. După ce toată teofilina a fost introdusă în balon, se completează cu apă pînă la semn. Se agită şi, după un repaus de 5 minute, se filtrează printr-un filtru G_4.

Din filtrat se iau 50 ml şi se adaugă 2 ml acid acetic şi 10 ml soluţie de iodură de potasiu 15%. Paralel se face o probă martor în aceleaşi condiţii, însă fără adăugare de teofilină.

Amestecul se titrează cu soluţie de tiosulfat de sodiu 0,1 n pînă la decolorare completă. Se adaugă apoi 1 g tiocianat de potasiu şi 1 ml soluţie de amidon 0,1%, se agită pînă la dizolvare completă şi se continuă titrarea pînă la decolorare completă.

Calculul se face după formula:

$$\frac{(N-n)\ .\ 79{,}2728}{p}$$ g teofilină monohidratată %.

p cantitatea de substanţă luată în lucru.

N cantitatea de soluţie de tiosulfat pentru proba martor.

n cantitatea de soluţie de tiosulfat pentru proba martor de analizat.

C. Apreotesei

METODA CROMATOGRAFICĂ PENTRU DETERMINAREA INSULINEI,

D. H. Homan, Mediținskaia Promîșlennosti, 1962, nr. 4, p. 20

Metoda cromatografică aplicată pentru determinarea acțiunii insulinei cristaline și amorfe (cu puritatea peste 18 u.i./mg), precum și a insulinei din soluții injectabile, a NPH-insulinei, a suspensiei protamin-zinc-insulină și zinc-insulină poate să înlocuiască în totalitate metoda biologică (pe iepuri) folosită în acest scop.

Exactitatea metodei calculată pentru o cromatogramă este în medie de 2%. Pentru a obține acest grad de exactitate prin metodă biologică este nevoie de 270 de animale.

Prin cercetări s-a stabilit că metoda cromatografică poate fi aplicată pentru determinarea acțiunii insulinei în soluții de insulină și suspensii de zinc-insulină păstrate la temperatura camerei pînă la 3 ani și nu poate fi aplicată cu rezultate bune pentru dozarea insulinei din soluții supuse încălzirii la 52°.

Metoda cromatografică aplicată este mult mai puțin laborioasă decît cea biologică și se rezumă la următoarele:

— Se aplică cromatografia circulară, folosind sistemul 2-butanol — acid acetic 1% în proporție de 1:1.

— Pentru compararea cu soluții standard se utilizează 2 probe de diferite concentrații, preparate din aceeași șarjă.

— Atît probele, cît și soluția standard, se aduc pe hîrtia circulară în 4 puncte sub forma de „cruce".

— După developarea și eluarea cromatogramei, dozajul se face colorimetric.

— Pentru cromatografie s-a folosit hîrtie Wattman nr. 20.

— Pentru developare s-a folosit amestecul: 1 g albastru de bromfenol în 35 ml etanol cu 20 g sublimat (corosiv), în 500 ml apă și 40 ml acid acetic glacial, această soluție fiind completată cu apă la 2 litri. Soluția astfel preparată filtrată poate fi folosită timp de cîteva luni, ținută la temperatura camerei.

Ca etalon s-a folosit insulina pură obținută din pancreasul animalelor cornute mari, conținînd 25,9 u.i./mg calculat la substanța uscată, a cărei acțiune a fost verificată în prealabil biologic în comparație cu etalonul internațional conținînd 24,5 u.i./mg.

M. Dobrovici

FARMACIA
vol. X, nr. 9, anul 1962

Modificări biochimice în ficatul şobolanilor albi sub influenţa coloranţilor organici de sinteză oranj G.G.N. şi amarant

Prof. **V. Galea,** farm. **Maria Arieşan,** farm. **Georgeta Lupuţiu**

Lucrarea de faţă constituie o continuare a unor cercetări anterioare (4), în scopul de a caracteriza toxicitatea, în experiment cronic, a unor coloranţi sintetici, admişi şi folosiţi în alimentaţie şi produse farmaceutice: organj G.G.N. şi amarant.

Cercetarea s-a bazat pe faptul că acţiunea toxică a unor coloranţi (P.D.A.B.) (4) produce modificări, mai mult sau mai puţin accentuate, ale funcţiei hepatice, manifestate prin tulburări ale proceselor biochimice din ficat. De exemplu, în condiţii fiziologice de activitate crescută ar avea loc o aglomerare a vitaminei A în ficat (3), iar sub influenţa unor substanţe, cum sînt alcoolul şi compuşii aminofenolici, se produce o mobilizare a vitaminei din ficat. În urma leziunilor biochimice (6), în acelaşi timp, în splina şi ficatul şobolanilor expuşi unor toxice încorporate în alimente (P.D.A.B. etc.) au loc şi modificări ale glutationului (1; 7) şi ale proteinelor sulfhidrilice în general.

Testele de mai sus au fost aplicate în continuarea cercetărilor, ştiut fiind că leziunile apărute la nivelul ficatului şobolanilor intoxicaţi, sînt caracteristice în cazul acţiunii coloranţilor organici de sinteză. Conţinutul în vitamină sub influenţa unor substanţe toxice scade (3), iar glutationul se măreşte (5). Astfel, cele 2 teste contrarii completîndu-se, ar putea forma un criteriu de apreciere asupra leziunilor biochimice apărute la nivelul ficatului sub influenţa cronică a coloranţilor cu acţiune mai atenuată decît P.D.A.B.

Prin urmare, în lucrarea de faţă am utilizat coloranţii amarant şi oranj G.G.N. comparativ faţă de un lot martor.

Metoda de lucru şi rezultate

S-a lucrat cu şobolani albi, tineri, pe durată de două generaţii, a căror dietă a fost compusă din pîine, lapte, ovăz, caseină şi vitamină A uleioasă 200 u.i. pe şobolan, vitamina A fiind administrată numai de două ori pe săptămînă.

După o adaptare de 15 zile, animalele au fost selecţionate ţinînd seama de greutăţile lor corporale în 3 loturi asemănătoare; primul lot a fost constituit din martori, al doilea din şobolani alimentaţi în plus cu cîte 50 mg oranj G.G.N. pe şobolan, iar al treilea lot a fost format din şobolani în a căror dietă s-a introdus cîte 50 mg amarant pe şobolan. Dozele de coloranţi au fost cal-

culate respectînd uzanțele (2), fiind între 10 și 100 de ori mai mari decît doza unică la om, admisă în produsele alimentare.

Experimentul s-a desfășurat în 7 etape pentru generația I și în 3 etape pentru generația a II-a, cînd s-au urmărit modificările vitaminei A și glutationului din ficat și splină.

Dozarea vitaminei A s-a făcut cu metoda Carr-Price (9), adaptată la țesuturi, citirea intensității colorației făcîndu-se la rece, iar a glutationului prin metoda Hartner-Schleis aplicată la țesuturi (8).

Rezultatele sînt prezentate în tabelele I și II.

Tabelul I

Valorile medii ale vitaminei A în ficat exprimate în mg%

Generația	Lotul	Seria	Numărul șobolanilor	Vitamină A (mg%)
I	Martori	7	25	11,11
	Oranj G.G.N.	7	30	2,88
	Amarant	7	28	3,44
A II-a	Martori	3	17	17,46
	Oranj G.G.N.	2	9	4,64
	Amarant	2	11	3,18

Tabelul II

Valorile medii ale glutationului în ficat și splină exprimate în mg %

Generația	Lotul	Seria	Numărul șobolanilor	Glutation (mg %) ficat	Glutation (mg %) splină
I	Martori	7	25	142,70	85,93
	Oranj G.G.N.	7	30	144,13	136,16
	Amarant	7	28	184,53	145,93
A II-a	Martori	3	13	154,31	80,09
	Oranj G.G.N.	2	9	160,60	86,79
	Amarant	2	11	213,03	134,31

Tabelele I și II cuprind seria experiențelor consecutive pe o perioadă de aproximativ 1 an, efectuate pe două generații de șobolani.

Din determinările vitaminei A se constată că în primele două serii de experiențe, după o administrare zilnică de 50 mg colorant pe șobolan, ceea ce

ar reveni la 3 g colorant pe şobolan, se produce o uşoară acţiune excitantă, manifestată prin creşterea conţinutului de vitamină A în ficat. Dacă administrarea se continuă un timp mai îndelungat, conţinutul în vitamină A din ficatul şobolanilor în experiment, faţă de martorii fără colorant, scade în mod sensibil de 3—4 ori, ajungînd la sfîrşitul experimentului să fie chiar de 10 ori mai mic (la doza totală de peste 16 g colorant pe şobolan).

Din determinările asupra glutationului hepatic şi splină putem constata, de asemenea, modificări evidente; într-adevăr, glutationul creşte cu atît mai mult, cu cît expunerea la colorant este mai îndelungată. Oranjul G.G.N. nu provoacă modificări prea pronunţate în ficat, în schimb acestea sînt mai evidente în splină. Amarantul prezintă valori crescute, atît în ficat, cît şi în splină, încît acest colorant provoacă leziuni mai mari, de altfel în concordanţă cu unele date semnalate în literatură (10).

Concluzii

Cercetările comparative privind modificările vitaminei A în ficat demonstrează că acestea pot constitui un test satisfăcător de apreciere a nocivităţii coloranţilor de sinteză. Metabolismul vitaminei A din ficat este mai mult sau mai puţin deranjat de către aceştia.

Datele privind acţiunea coloranţilor organici de sinteză asupra glutationului arată, de asemenea, valori crescute ale acestuia în ficat şi în splină, aceasta fiind dependentă de gradul de periclitate a coloranţilor.

Rezultatele obţinute cu oranj G.G.N. şi amarant, şi îndeosebi cu cel din urmă, concordă cu datele noastre antecedente asupra tetrazinei şi P.D.A.B.

BIBLIOGRAFIE

1. DUBAŞENSKAIA S. M. — *Farmacol. Toxicol.*, 1940, nr. 3, p. 21—29.
2. FRAZER A C. — *Chem. Ind.*, 1952, nr. 456—458, citat de TRUHAUT R. *Ann. Fals et de Fr.*, 1956, nr. 24, p. 567—568.
3. GALEA V., COMES V., PITEA I. — *Stud. cercet. ştiinţ. Acad. R.P.R. Fil. Cluj*, 1958, p. 365—368.
4. GALEA V., GAGIU M., PITEA I. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1961, nr. 2, p. 89.
5. GALEA V., TODORUŢ C. — Comunicările Sesiunii ştiinţifice a I.M.F. Cluj, 1955, p. 57.
6. GIANGROSSO C. — *Arch. Mal. prof.*, 1949, nr. 10, p. 383.
7. GOLDSTEIN I. — *Anal. rom.-sov., Seria igienă şi organizare sanitară*, 1957, nr. 2 p. 45—50.
8. MARTNER F., SCHLEISS E. — *Mikrochemie*, 1936, nr. 5, p. 165.
9. LAVROV B. A. — Îndreptar tehnic pentru dozarea vitaminelor, Medghiz, Moscova, 1960, p. 6.
10. SILLINGER Iv. I. — *Vop. Pit.*, 1953, nr. 5, p. 3—7.

Articol intrat în redacţie la 18.IV.1962.

Indicele de clasificare: 615—092.259:667.212

REFERAT

ANALIZA PREPARATELOR COMBINATE PRIN METODA TITRĂRII ÎN SOLVENŢI NEAPOŞI, ANALIZA AMESTECURILOR DIN ACIZI SLABI ŞI BAZELE SLABE, **N. A. Izmailov, N. P. Dziuba, V. P. Gheorghievskii,** Comunicare I, Mediținskaia promîşlennosti, 1962, nr. 4, p. 17

Lucrarea tratează metoda de analiză a preparatelor farmaceutice formate din acizi slabi şi baze slabe, şi rezultatele obţinute.

S-a arătat posibilitatea aplicării solvenţilor neapoşi la analiza preparatelor farmaceutice combinate.

Au fost analizate combinaţiile: piramidon-veronal, piramidon-luminal, piramidon-aspirină, cafeină-veronal, cafeină-luminal, cafeină-aspirină.

Pentru analiză se iau 2 probe: una din probe se foloseşte pentru determinarea bazei — piramidon, codeină, cafeină şi care se rezumă la următoarea tehnică de lucru: proba se dizolvă în 20 ml anhidridă acetică şi se titrează în acid acetic anhidru (indicator cristal violet), — piramidonul cu soluţie 0,1 N şi codeina cu soluţie 0,02 N de acid percloric.

Determinarea cafeinei, care este o bază mai slabă de cît cele 2 baze menţionate mai sus se face într-un amestec de solvenţi format din acid acetic-benzol-cloroform. Proba se dizolvă în 2 ml cloroform, se adaugă 15 ml benzol şi se titrează cu soluţie 0,1 N acid percloric în mediu de acid acetic anhidru, pînă la virajul de la roşu la albastru (indicator roşu-neutru)!

Cea de a 2-a probă se foloseşte pentru dozarea acizilor veronal, luminal şi aspirină. Dozarea se face în modul următor: proba se dizolvă în 20 ml amestec de dimetilformamidă şi benzol (1:3) neutralizat în prealabil (indicator albastru de timol) şi se titrează cu soluţie 0,1 N hidroxid de sodiu în amestec de alcool metilic benzol (1:4) pînă la virajul de la galben la albastru.

Dozajul tabletelor de „Verodon" se face absolut identic ca şi cel al pulberilor. Excipienţii nu împiedică titrarea.

M. Dobrovici

FARMACIA
vol. X, nr. 9, anul 1962

Acțiunea antimicrobiană a uleiului volatil extras din Herba Equiseti minoris

Farm. **Lia Sommer, Leonie Mintzer, Georgeta Rîndașu**

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie din Facultatea de farmacie, Secția produse biologice, a Institutului „Dr. I. Cantacuzino" și Laboratorul de bacteriologie, București

Proprietățile dezinfectante de care se bucură uleiurile volatile sînt cunoscute din cele mai vechi timpuri. Întrebuințarea lor în scopuri dezinfectante sau antiseptice continuă și astăzi, deși părerile asupra eficienței acestei acțiuni sînt împărțite.

Mecanismul de acțiune al uleiurilor volatile față de germenele de infecție nu este încă bine cunoscut. Se pare că este vorba de un efect grosier chimico-fizic, care face imposibilă existența microorganismului. Desigur că în acest sens un rol important îl joacă caracterul lipofil al uleiului volatil și prin aceasta posibilitatea de a se dizolva în lipoidele membranei celulare, ceea ce determină străbaterea ei.

Totodată acțiunea antimicrobiană a uleiurilor volatile este determinată de compoziția lor chimică, de care depinde și selectivitatea acesteia. Cum uleiurile volatile sînt compuși neomogeni din punctul de vedere al compoziției lor chimice, acțiunea lor antimicrobiană este variabilă, atît ca intensitate (există numeroase uleiuri volatile inactive), cît și ca selectivitate (1—4).

După cum afirmă Ritzerfeld (5), întrebuințarea extractelor vegetale și a uleiurilor volatile alături de substanțele antibiotice în combaterea infecțiilor bacteriene și dezinfectare a devenit în ultimul timp din nou răspîndită. Autorul observă, în continuare, că fenomenul de rezistență față de remediile chimioterapeutice face adecvată întrebuințarea substanțelor din plante.

Ca metode de investigație ale acestora servește experiența dobîndită în cercetarea și testarea antibioticelor. În ultimii ani au apărut numeroase lucrări din acest domeniu (6—15).

★

În cadrul studiului întreprins în vederea precizării proprietăților farmacologice ale uleiului volatil din *Herba Equiseti minoris* (16) am abordat și problema acțiunii sale antimicrobiene asupra unui grup mai larg de germeni patogeni, stăruind asupra activității față de stafilococul auriu.

Ținînd seama de proprietățile fizice și chimice ale uleiurilor volatile în general (caracterul lipofil, comportarea față de solvenți etc.) și ale uleiului volatil din *Herba Equiseti* în special (consistența solidă la temperatura de 18—20°, cît și faptul că nu difuzează în mediu) am utilizat o metodă care să ne permită aprecierea în mod fidel a acțiunii sale antimicrobiene.

Tehnică de lucru

În 100 ml mediu geloză 2 %, cu pH = 7,4, am introdus 1 g de glucoză și 1,3 ml indicator albastru de bromtimol. După sterilizare (30 de minute la 105°), mediul de culoare verde-albăstruie s-a turnat în plăci Petri, care au fost menținute pentru uscare la 37°.

Uleiul volatil l-am dizolvat în cloroform, diluînd soluția pînă la concentrațiile care au servit la îmbibarea rondelelor de hîrtie de filtru cu diametru de 14 mm. Discurile îmbibate cu substanța activă le-am depus într-o placă Petri sterilă, care a fost lăsată deschisă cîteva minute la temperatura camerei pentru evaporarea solventului.

Rondelele uscate le-am depus pe suprafața mediului cu o pensă fină la distanțe convenabile. Ca martor au servit rondelele neîmpregnate cu ulei volatil.

În cazul cînd am testat germeni cu necesități nutritive complexe, la 100 ml de geloză 2 %, cu pH 7,4, topită și răcită la 40°, s-au introdus 2 g glucoză (în prealabil sterilizată), 10 ml ser de bou și 1,3 ml indicator albastru de bromtimol, mediul neutralizîndu-se apoi pînă la culoarea verde-albăstruie (pH 7,4) cu 2—3 picături de soluție NaOH 40 %.

Însămînțarea a fost făcută cu germeni cultivați în mediul lichid (bulion, bulion-sînge) timp de 18—20 de ore și apoi mediul de cultură a fost diluat 1/300—1/400 în ser fiziologic. Tulpinile de streptococ hemolitic și streptococ *viridans* au fost însămînțate ca atare în mediul lichid fără o prealabilă diluare. O ansă fină s-a încărcat cu germeni și s-a depus în centrul rondelei îmbibată cu diluția respectivă de ulei volatil, ca și pe rondela martor.

Rezultatele le-am citit după 24 de ore de menținere la 37°.

Creșterea microbiană a fost înregistrată cînd pe suprafața discului au apărut colonii microbiene, iar în jurul său s-a observat o zonă clară de culoare galbenă pe fond verde, ca rezultat al fermentării glucozei.

Testul activității uleiului volatil față de micobacteriile patogene s-a realizat prin tehnica culturilor pe hîrtie de filtru (17). Rondelele de hîrtie de filtru impregnate cu substanță activă și însămînțate cu o cultură de 21—24 de zile de *M. tuberculosis* de pe mediul Loewenstein-Jensen au fost introduse vertical în eprubetă cu mediul Sauton. Același procedeu s-a practicat pentru fiecare tulpină testată cu discuri de hîrtie de filtru neimpregnate cu substanță activă, care au servit ca martor.

Între 9 și 12 zile de la însămînțare, rezultatele au fost evidente, în sensul prezenței coloniilor caracteristice pe discurile de hîrtie de filtru neîmpregnate și al absenței creșterii microbiene pe discurile impregnate.

Rezultate

S-a cercetat acțiunea uleiului volatil total din *Herba Equiseti* asupra unui număr de 58 de tulpini aparținînd următoarelor specii microbiene: *Shigella (Sh. dysenteriae 1, Sh. dysenteriae 2,* grupul *Large Sach, Sh. Flexneri, Sh. Boydi, Sh. Sonnei), Salmonella (S. typhi, S. parat. A. S. parat. B. S. ent. Gärtner, S. parat. C. S. pullorum), Alkalescensdispar, Klebsiella, Proteus, Esch. freundi, Ballerup, Staphilococcus aureus, Enterococcus, Streptococcus* (S. *haemoliticus, S. viridans), Mycobacterium (M. tuberculosis* tip aviar, *M. tuberculosis* tip uman, *M. smegmatis).*

Testările le-am făcut cu ulei volatil dizolvat în cloroform în concentrație de 2 %, cu care am îmbibat rondelele pe care au fost cultivați germenii.

Am observat o netă acțiune inhibitoare asupra tulpinilor *de Stophilococcus aureus* și *Streptococcus haemoliticus.* La acestea din urmă, prezența zonei galbene intense la martor a ușurat mult aprecierea rezultatelor, deoarece microcoloniile de pe hîrtia de filtru erau greu vizibile.

La aceeași concentrație, uleiul volatil din *Herba Equiseti* a inhibat creșterea a opt tulpini de micobacterii (o tulpină de *M. smegmatis,* o tulpină de *M. tuberculosis* tip aviar și șase tulpini de *M. tuberculosis* tip uman) și nu a avut nici o acțiune asupra unei singure tulpini de *M. tuberculosis* tip uman (tabelul I).

Tabelul I

Testarea activității antimicrobiene a uleiului volatil din *Herba Equiseti* față de tulpinile de *Micobacterium tuberculosis*

Tulpini de *Mycobacterium tuberculosis*	Tub martor exper.	Creșterea urmărită la interval de 3 zile						
		a 6-a zi	a 9-a zi	a 12-a zi	a 15-a zi	a 18-a zi	a 21-a zi	a 24-a zi
Mycobacterium tuberculosis aviar	M.	+	++	++	++	+++	+++	+++
	T.	–	–	–	–	–	–	–
Mycobacterium tuberculosis uman 5 295	M.	–	+	+	+	+	+	+
	T.	–	–	–	–	–	–	–
Mycobacterium tuberculosis uman 5 395	M.	–	+	+	+	+	+	+
	T.	–	+	+	+	+	+	+
Mycobacterium tuberculosis uman 7 902	M.	–	+	+	+	+	+	+
	T.	–	–	–	–	–	–	–
Mycobacterium tuberculosis uman 8 767	M.	–	+	+	+	+	+	+
	T.	–	–	–	–	–	–	–
Mycobacterium tuberculosis uman 1 121	M.	–	+	+	+	+	+	+
	T.	–	–	–	–	–	–	–
Mycobacterium tuberculosis uman 10 294	M.	–	+	+	+	+	+	+
	T.	–	–	–	–	–	–	–
Mycobacterium tuberculosis uman 10 684	M.	+	+	+	+	+	+	+
	T.	–	–	–	–	–	–	–

Din datele prezentate în tabelul I reiese că uleiul volatil din *Herba Equiseti minoris* a împiedicat creșterea majorității tulpinilor de micobacterii testate cu excepția unei singure tulpini de *M. tuberculosis* tip uman, care s-a dovedit a fi rezistentă.

Pentru a stabili procentul tulpinilor de stafilococ auriu sensibile față de uleiul volatil total extras din *Herba Equiseti* am studiat un număr de 105

tulpini patogene de stafilococ auriu izolate din diverse produse patologice (Laboratorul Spitalului „Colentina"), cît și de colecție (Laboratorul Spitalului de stat nr. 12).

Aceste tulpini au fost testate față de 11 antibiotice (metoda cu pulbere pe medii solide) pentru a realiza o comparație între activitatea uleiului volatil și a unor antibiotice de largă întrebuințare.

Rezultatele sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II [1]

Substanța antibiotică	Ulei volatil	Penicilină	Streptomicină	Cloromicetină	Aureomicină	Sulfatiazol
Numărul de tulpini sensibile	87	21	3	14	41	0
Substanța antibiotică	**Eritromicină**	**Hostaciclină**	**Nitrofuran**	**Teramicină**	**Neomicină**	**Polimixină**
Numărul de tulpini sensibile	84	48	2	40	36	0

[1] Față de uleiul volatil total am considerat că tulpina este sensibilă cînd inhibiția a fost totală, iar pentru antibiotice cînd atingea diametrul de 15 mm.

După cum reiese din tabelul II, uleiul volatil total extras din *Herba Equiseti* este activ față de cel mai mare număr dintre tulpinile testate. Dintre antibiotice se distinge eritromicina prin numărul ridicat de tulpini asupra cărora este activă. Se constată o asemănare a spectrului antimicrobian al uleiului volatil față de cel al eritromicinei.

Cu scopul stabilirii unor date suplimentare cu privire la activitatea uleiului volatil extras din *Herba Equiseti,* cît și a fracțiunilor sale componente, ne-am servit de tulpina *Staphilococcus aureus Oxford.*

Acțiunile bacteriostatică și bactericidă le-am testat cu ulei volatil emulsionat în apă distilată în diverse diluții. În cazul determinării activității bacteriostatice am însămînțat în 0,5 ml de emulsie, cu o ansă fină, stafilococul auriu Oxford cultivat în bulion de 24 de ore și diluat 1/10. După 24 și 48 de ore de menținere la 37° am însămînțat cîte 0,1 ml din diluțiile respective pe geloză.

Pentru determinarea activității bactericide am introdus în 0,5 ml emulsie 0,5 ml dintr-o cultură de stafilococ auriu Oxford cultivată 24 de ore în bulion. Însămînțările le-am făcut ca și în cazul determinării activității bacteriostatice.

Rezultatele sînt prezentate în tabelul III.

Din cele expuse în tabelul III se poate conchide că acțiunea bacteriostatică și bactericidă a uleiului volatil din *Herba Equiseti minoris* față de stafilococul auriu Oxford este pozitivă după 24 și 48 de ore la concentrația minimă de 20 000 γ/ml. La concentrația uleiului de 10 000 γ/ml rezultatele sînt slab pozitive.

Acțiunea bacteriostatică a vaporilor uleiului volatil total din *Herba Equiseti* am testat-o astfel : o hîrtie de filtru cu diametrul de 8 cm a fost îmbibată cu ulei volatil (soluție cloroformică 2 %) și lăsată să se usuce timp de 5 minute la temperatura camerei, după care a fost depusă pe capacul unei plăci Petri cu același diametru, pe fundul căreia se însămînțase în prealabil o suspensie de stafilococ auriu Oxford. Marginile cutiei s-au lipit circular cu leucoplast și

Tabelul III

Determinarea activității bacteriostatice și bactericide a emulsiei de ulei volatil total extras din *Herba Equiseti* asupra stafilococului auriu Oxford.

Diluția finală (în γ/ml)	40 000	20 000	10 000	5 000	1 250	625	312	156	Martor bulion
Activitatea bacteriostatică									
— după 24 de ore	—	—	±	+	+	+	+	+	+
— după 48 de ore	—	—	—	+	+	+	+	+	+
Activitatea bactericidă									
— după 24 de ore	—	—	±	+	+	+	+	+	+
— după 48 de ore	—	—	±	+	+	+	+	+	+

s-a menținut astfel la temperatura de 37°. După 24 de ore, germenii s-au dezvoltat pe toată suprafața plăcii la fel ca și martorii.

În cadrul studiului chimic efectuat asupra uleiului volatil din *Herba Equiseti minoris* (18) am izolat două fracțiuni fundamentale, dintre care una stearoptenică în proporție de circa 33%, formată din acid palmitic, și a doua eleoptenică, partea galbenă, mirositoare. Urmărind cunoașterea valorii activității lor antimicrobiene am putut preciza, folosind tehnica culturilor pe hîrtie de filtru, că fracțiunea stearoptenică în concentrație de 2,2% nu are nici o acțiune asupra stafilococului auriu Oxford, spre deosebire de fracțiunea eleoptenică care prezintă o acțiune net inhibitoare.

Totodată am încercat să stabilim dacă există o diferență între activitatea uleiului volatil total și a fracțiunii eleoptenice asupra stafilococului auriu Oxford. În acest scop am impregnat fiecare rondelă cu 0,02 ml din soluții diluate ale uleiului volatil total și ale stearoptenei.

Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV

Activitatea fracțiunii eleoptenice comparativă cu a uleiului volatil total din *Herba Equiseti minoris* asupra stafilococului auriu Oxford

Diluțiile cu care au fost impregnate rondelele (în γ/ml)	20 000	10 000	5 000	2 500	1 250	625	Martor
Fracțiunea eleoptenică	—	—	±	+	++	++++	++++
Ulei volatil, total	—	—	—	+	++	+++	++++

Din aceste date reiese că practic nu există o diferență evidentă între acțiunea fracțiunii eleoptenice și uleiul volatil total în aceleași concentrații în ceea ce privește comportarea lor antimicrobiană, deși fracțiunea galbenă, eleoptena, cuprinsă în uleiul volatil total reprezintă 67% din cantitatea acestuia. Credem că explicația acestui fapt poate fi dată prin diferența de solubilitate care există între uleiul volatil total și eleoptena, primul fiind mai ușor solubil în solvenții volatili organici pe care i-am întrebuințat.

Un alt aspect al studiului de față l-a constituit urmărirea acțiunii antimicrobiene *in vitro* asupra stafilococului auriu Oxford a decoctului preparat din *Herba Equiseti minoris*, formă medicamentoasă sub care se administrează în mod curent tulpinile sterile de *Equisetum arvense L.* Testările le-am făcut prin aceeași tehnică ca și în cazul uleiului volatil total. Extractul apos obținut sub formă de decoct s-a dovedit inactiv asupra stafilococului auriu Oxford.

Concluzii

1. Studiul de față ne-a permis stabilirea pentru prima dată a acțiunii antimicrobiene a uleiului volatil extras din *Herba Equiseti minoris*.

2. Uleiul volatil extras din tulpinile sterile de *Equisetum arvense L.* s-a dovedit activ față de următoarele specii de germeni patogeni: *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus haemoliticus* și unele micobacterii. Față de stafilococul auriu (105 tulpini), acțiunea acestuia este comparabilă cu a eritromicinei și superioară celorlalte antibiotice de largă utilitate în ceea ce privește spectrul antimicrobian.

3. Acțiunea antimicrobiană a uleiului volatil din *Herba Equiseti minoris* este evidentă în concentrația de 10 000 γ/ml.

4. Rezultatele privind acțiunea antimicrobiană a uleiului volatil din *Herba Equiseti minoris* impun noi cercetări în scopul stabilirii condițiilor în vederea eventualei lui introduceri în terapeutica infecțiilor cu germeni rezistenți la antibiotice.

BIBLIOGRAFIE

1. GILDEMEISTER E., HOFFMANN F. — Die ätherischen Öle, vol. I, p. IV-a, Ed. Akademie, Berlin, 1956, p. 123—142.
2. MÜLLER A. — Die physiologischen und pharmakologischen Wirkungen der ätherischen Öle, Reichstoffe und verwandte Produkte, Ed. Dr. Alfred Häthig, Heidelberg, 1941.
3. KIENHOLZ M. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1959, nr. 8, p. 519.
4. SKRAMLIK E. — C., 1958, nr. 17, p. 4 947.
5. RITZERFELD W. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1959, nr. 8, p. 521.
6. CAROSSINI G. — C., 1958, nr. 11, p. 3 099.
7. GUPTA N. C., VISWANATHAN R. — *Antibiot. and Chemother.*, 1956, nr. 3, p. 194.
8. KEMKES B., KIENHOLZ M. — *C.*, 1958, nr. 16, p. 4 527.
9. MARUZZELLA J. C., LICHTENSTEIN M. B. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1956, nr. 6, p. 378.
10. SCHWEISHEIMER W. — C., 1960, nr. 32, p. 10 785.
11. KIENHOLZ M. — *C.*, 1958, nr. 9, p. 2 472.
12. DEREBENZEVA N. A. — *Farm. Ž.* (Kiev), 1959, nr. 3, p. 55.
13. ROTMISTROW M. N., GENDENSTEIN E. I., MATVEENKO I. V. — *Farmakol. i Toksikol., 1957, Prilejenie k jurnalu za 1956*, p. 48.
14. VASILIEV F. A. — *Biological Abstracts*, 1960, nr. 14, p. 39 420.
15. MARUZZELLA J. C. — *Naturwissenschaften*, 1960, nr. 12, p. 282.
16. SOMMER L. — *Farmacia (București)*, 1961, nr. 2, p. 75.
17. AUDRIN J. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, nr. 2, p. 238.
18. SOMMER L. — Dizertație, 1962.

Articol intrat în redacție la 10.VI.1962.

Indicele de clasificare: 615.32 Herba equiseti

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе авторы впервые выявили антимикробное действие эфирного масла, извлекаемого из *Herba Equiseti minoris*. Таким образом было уточнено, что это эфирное масло является активным по отношению к следующим видам патогенных микробов: *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus haemoliticus* и некоторым микобактериям. По отношению к золотистому стафилококку (105 штаммов) его эффект можно сравнить с эритромицином, причем он является высшим в отношении антимикробного спектра, сравнительно с остальными широкоприменяемыми антибиотиками.

Эфирное масло из *Herba Equiseti minoris* обладает очевидным антимикробным действием в концентрации 10 000 γ/мл.

Результаты, полученные в связи с антимикробным действием эфирного масла из *Herba Equiseti minoris*, требуют новых исследований с целью определения условий его возможного внедрения для лечения инфекций, вызываемых микробами, упорными к действию антибиотиков.

RÉSUMÉ

Dans ce travail les auteurs ont pour la première fois établi l'action antimicrobienne de l'huile volatile extraite de *Herba Equiseti minoris*.

Ils ont précisé que cette huile volatile est active à l'égard des espèces suivantes de germes pathogènes: Staphylococcus aureus, Streptococcus haemolyticus et certaines myobactéries. A l'égard du staphylocoque doré (105 souches), son action est comparable é celle de l'érythromycine et supérieure à celle des autres antibiotiques de large utilité, en ce qui concerne le spectre antimicrobien.

L'huile volatile extraite de l'*Herba Equiseti minoris* possède une action antimicrobienne évidente en concentration de 10 000 γ/ml.

Les résultats concernant l'action antimicrobienne de l'huile volatile extraite de l'*Herba Equiseti minoris* imposent de poursuivre les recherches en vue de son éventuelle introduction dans la thérapeutique des infections avec des germes résistants aux antibiotiques.

SUMMARY

The authors have for the first time established the antimicrobial action of *Herba Equiseti minoris* volatile oil extract.

It is active with regard to the following species of pathogenic germs: Staphylococcus aureus, Streptococcus haemolyticus and certain mycobacteria. The effect of the extract with regard to staphylococcus aureus (105 strains) is comparable to that of erythromycin and superior to that of antibiotics with wide antimicrobial spectrum.

An evident antimicrobial action is obtained with a concentraton of 10,000 γ/ml.

The results demonstrating the antimicrobial action of *Herba Equiseti minoris* volatile oil extract require further investigation with a view to establishing the conditions under which it may eventually be introduced in the therapeutics of infections due to antibiotic-resistant germs.

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit haben Verff. zum ersten Mal die bakterienbekämpfende Wirkung des aus Herba Equiseti extrahierten flüchtigen Öls festgestellt.

So haben sie gefunden, daß dieses flüchtige Öl folgenden Krankheitserregern gegenüber wirksam ist: Staphylococcus aureus, Streptococcus haemolyticus und gewisse Mykobacterien. Dem St. aureus (105 Stämme) gegenüber ist die Wirkung des Öls der von Erythromycin vergleichbar und der der anderen Antibiotica von breiter Anwendung in bezug auf das Bakterienspektrum überlegen.

Das flüchtige Öl der H. Equiseti minoris hat noch deutlich bakterienbekämpfende Wirkung in einer Verdünnung von 10 000 γ/ml.

Die Ergebnisse über die bakterienbekämpfende Wirkung des flüchtigen Öls aus H. Equisetis minoris erheischen neue Untersuchungen zum Zwecke der Feststellung der Bedingungen seiner eventuellen Einführung in die Therapie der Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern.

REFERAT

METODA DE ADSORBŢIE PENTRU DETERMINAREA ERGOCALCIFEROLULUI ÎN SOLUŢIILE IRADIATE DE ERGOSTERINĂ, **V. A. Deviatnin, I. A. Solunina, L. A. Kuznețova,** Mediținskaia Promîșlennosti, 1962, nr. 4, p. 30.

Autorii au propus o metodă de adsorbție pentru determinarea vitaminei D_2 în soluțiile iradiate de ergosterină; pentru separarea ergocalciferolului de fitoderivate se folosește talcul activat.

Adsorbția vitaminei D_2 pe talc se face din soluțiile cloroformice.

1 ml soluție alcoolică de vitamină D_2, conținînd 200 000 u. i./ml se distilează pe baia de apă (în vid ușor). Reziduul se dizolvă în cloroform, completînd volumul pînă la 25 ml (pentru produsele uleioase se face mai întîi saponificare).

Separarea fitoderivaților pe talc se face astfel: 1—1,5 ml soluție cloroformică obținută se trece prin coloană umplută cu talc activat, umectat în prealabil cu cloroform. Înălțimea coloanei de talc este de 10 cm; partea superioară a ei conține un strat de sulfat de sodiu anhidru, avînd grosimea de 0,5 cm, diametrul coloanei 0,8 cm, viteza de circulație 30—40 de picături/min. Eluarea vitaminei D_2 se face cu 10 ml cloroform (în cîteva reprize). Eluatul se completează la 25 ml. 1 ml din soluție se tratează cu triclorură de stibiu și se colorimetrează. Aplicînd formula adecvată, se calculează conținutul în vitamină D_2.

Comparînd cu metoda cromatografică, eroarea metodei de adsorbție este de $\pm$ 5%; cantitatea de vitamină D_2 eluată de pe talc constituie 97—98%.

Metoda descrisă poate fi recomandată pentru controlul producției ca fiind suficient de exactă și simplă.

M. Dobrovici

FARMACIA
vol. X, nr. 9, anul 1962

73011/63
Leforditva

Determinarea volumetrică rapidă a ionului SO_4^{--} în formele farmaceutice

D. Ceauşescu, candidat în ştiinţele chimice

Deoarece metodele de determinare volumetrică existente fiind în general nesatisfăcătoare, iar determinarea gravimetrică cerînd timp lung de execuţie şi fiind dificilă, Farmacopeea (1) nu prevede determinarea sulfaţilor decît în cazul cîtorva forme farmaceutice (sulfatul de sodiu-gravimetric: p. 422; colir astringent-gravimetric: p. 173).

În cele de faţă se descrie punerea la punct a determinării ionului SO_4^{--} într-o serie de forme farmaceutice prin titrare directă cu o sare de bariu folosind ca indicator alizarinsulfonatul de sodiu.

Determinarea sulfaţilor prin titrare directă cu o sare de bariu în prezenţă de alizarinsulfonat de sodiu ca indicator de absorbţie a fost propusă pentru prima dată de către Fritz şi Freeland (2) şi independent de către Geyer (3). Le Peintre şi Richard (4) şi de asemenea independent Zavarov (5) măresc apreciabil sensibilitatea metodei prin adaosul ca suport de adsorbţie al unei suspensii de sulfat de bariu. Singurul dezavantaj cu care rămîne metoda este influenţa deranjatoare a ionilor Cu^{2+}, Al^{3+}, Fe^{3+}, etc., care dau compuşi coloraţi cu indicatorul şi a Ca^{2+}, care precipită parţial ca sulfat de calciu în mediul de cel puţin 40% alcool în care se conduce titrarea. Datorită acestui fapt este necesară trecerea în prealabil peste un cationit (2; 3) sau precipitarea cu un amestec de hidroxid de sodiu-carbonat de sodiu (6).

Metoda de bază fiind rapidă, sensibilă şi exactă, ne-a preocupat în mod deosebit posibilitatea eliminării acestei operaţii de pretratare, care reprezintă de fapt 3/4 din durata analizei.

Ca rezultat al studiului întreprins s-a reuşit a se elimina influenţa fierului şi aluminiului prin mascare cu fluorură de sodiu şi trietanolamină, iar cea a calciului prin conducerea titrării în mediu puternic acetic la o proporţie mai redusă de alcool. Procedeul a fost aplicat la determinarea sulfaţilor în apă (7) şi extins chiar la determinarea sulfaţilor în sulfatul de aluminiu (8).

Pe aceleaşi baze, în cele de faţă se descrie punerea la punct a determinării sulfaţilor în următoarele forme farmaceutice:

— sulfat de sodiu (conf. (1), p. 431);
— sulfat de magneziu (conf. (1), p. 372);
— sulfat de zinc (conf. (1), p. 679);
— sulfat de aluminiu (conf. (1), p. 63; a se vedea şi (8);
— colir astringent (conf. (1), p. 173);
— unguent sulfurat (conf. (1), p. 665);
— praf Bourget (conf. (1), p. 505).

În cazul soluției de aluminiu-acetotartrică, metoda nu este aplicabilă, din cauza prezenței acidului tartric care dă complecși cu ionii Ba^{2+} de stabilitate mai mare decît compusul cu indicatorul.

Metoda care se dă este expresia rezultatului global al încercărilor făcute pentru toate formele farmaceutice arătate mai sus și aplicabilă în toate cazurile. S-a preferat această soluționare chiar și pentru sărurile simple, spre a se evita eventuala influență nedorită a unor impurități de fier sau aluminiu.

Verificarea s-a făcut prin metoda adaosului. La un volum determinat de soluție de analizat se adaugă o cantitate cunoscută de soluție de acid sulfuric 0,1 n. Se titrează cu soluție de clorură de bariu. Din rezultat se scade volumul de soluție de clorură de bariu necesar titrării acidului sulfuric adăugat. Trebuie să se obțină aceeași valoare ca cea găsită fără adaos.

Mersul analizei:

La 10 ml soluție de analizat se adaugă 0,2 ml soluție de clorhidrat de hidroxilamină 5%, 0,2 ml soluție de fluorură de sodiu 2,5% și 0,2 ml soluție de trietanolamină 20%, apoi se agită 20—30 de secunde. Se mai adaugă 0,5 ml acid acetic glacial, se agită, apoi se adaugă pe rînd 0,2 ml soluție de alizarinsulfonat de sodiu 0,1%, 0,7 ml suspensie de sulfat de bariu și 8 ml alcool etilic 96%. Se titrează cu o soluție de clorură de bariu 0,05—0,1 n pînă la virajul de la galben la roz.

Corecția de indicator se stabilește în aceleași condiții pe 10 ml apă distilată la care s-au adăugat toți reactivii. Factorul soluției de clorură de bariu se stabilește în continuare, adăugînd 1,000 ml soluție de acid sulfuric 0,1 n de factor cunoscut și titrînd mai departe cu soluția de clorură de bariu.

Reactivi:

— soluție de clorhidrat de hidroxilamină 5%;
— soluție de fluorură de sodiu 2,5%;
— soluție de trietanolamină 20%;
— acid acetic glacial;
— soluție de alizarinsulfonat de sodiu 0,1%;
— alcool etilic de 96%;
— suspensie de sulfat de bariu: se tratează o soluție de acid sulfuric cu o soluție de clorură de bariu în cantitate cu ceva mai mică decît cea echivalentă. Precipitatul format se spală prin decantare cu apă distilată pînă la începerea peptizării. După 24 de ore se îndepărtează soluția slab tulbure de deasupra precipitatului. Fracțiunea albă avînd ceva apă, reprezintă suspensia de sulfat de bariu. Eficacitatea spălării se controlează prin adsorbție la alizarinsulfonat de sodiu cu o soluție de clorură de bariu 0,1 n;
— soluție de clorură de bariu 0,1 n; factorul se stabilește cu ajutorul unei soluții de acid sulfuric 0,1 n de factor cunoscut;
— soluție de acid sulfuric 0,1 n de factor cunoscut.

Pentru determinarea anionului SO_4^{--} în praful Bourget se mai adaugă:

— soluție de acetat de zinc 5%;
— amoniac concentrat;
— Soluție de bicarbonat de sodiu 5%.

Determinarea anionului SO_4^{--} în sulfatul de sodiu

Aproximativ 0,3 g sulfat de sodiu cristalizat sau 0,15 g sicc., se cîntăresc exact la balanța analitică și se aduc în balon cotat, cu apă distilată, la 100 ml. Determinarea se face pe 10 ml, în felul arătat.

Rezultatele sînt arătate în tabelul I.

Tabelul I

Luat mg Na_2SO_4	Adăugat mg H_2SO_4	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)	Găsit	
			SO_4^{--} mg	Calculat ca Na_2SO_4
0	0	0,06	—	—
0	4,90	1,15 ; 1,15	4,80	—
7,25	—	1,20	5,02	7,42
14,50	—	2,37	10,15	15,01
21,75	—	3,53	15,28	22,6
14,50	4,90	3,47 ; 3,49	10,26	15,19

Determinarea anionului SO_4^{--} în sulfatul de magneziu

Aproximativ 0,25 g sulfat de magneziu cristalizat sau 0,12 sicc. se cîntăresc exact și se aduc la 100 ml.

Determinarea se face pe 10 ml în felul arătat.

Rezultatele sînt date în tabelul II.

Tabelul II

Luat mg $MgSO_4 \cdot 7H_2O$	Adăugat mg H_2SO_4	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)	Găsit	
			SO_4^{--} mg	Calculat ca $MgSO_4 \cdot 7H_2O$
0	0	0,06	—	—
0	4,90	1,16 ; 1,14	4,80	—
12,33	—	1,16 ; 1,14	4,84 ; 4,76	12,41 ; 12,20
24,65	—	2,24	9,60	24,62
36,98	—	3,32	14,35	36,75
24,65	4,90	3,32 ; 3,30	9,51	24,40

Determinarea anionului SO_4^{--} în sulfat de zinc

Aproximativ 0,3 g sulfat de zinc cristalizat, cîntărite exact, se aduc la 100 ml.

Determinarea se face pe 10 ml, în felul arătat.

Rezultatele sînt date în tabelul III.

Tabelul III

Luat mg $ZnSO_4.7H_2O$	Adăugat mg H_2SO_4	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)	Găsit	
			SO_4^{--} mg	Calculat ca $ZnSO_4.7H_2O$
0	0	0,6	—	—
0	4,90	1,16 ; 1,14	4,80	—
14,377	—	1,05 ; 1,08	4,42	13,22
28,755	—	2,10 ; 2,10	8,99	26,88
43,132	—	3,10	13,38	40,30
28,755	4,90	3,16 ; 3,20	8,94	26,77

Determinarea anionului SO_4^{--} în sulfatul de aluminiu

Aproximativ 0,2 g sulfat de aluminiu cristalizat sau 0,1 g fără apă de cristalizare, cîntărite exact, se aduc la 200 ml.

Determinarea se face pe 10 ml în felul arătat.

Rezultatele se pot vedea în tabelul IV. Unele probe s-au determinat în prezența fierului.

Tabelul IV

Luat mg $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18\ H_2O$	Adăugat mg H_2SO_4	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)	Găsit	
			SO_4^{--} mg	Calculat ca $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18\ H_2O$
0	0	0,05	—	—
0	4,90	1,10 ; 1,10	4,80	—
11,35	—	1,18 ; 1,21	5,23	12,09
11,35	4,90	2,20 ; 2,25	5,14	11,91
11,35*	—	1,22	5,35	12,38
11,35**	—	1,22	5,35	12,38
22,70	—	2,27	10,15	23,50

* S-au adăugat în probă 0,055 mg fier ca $FeCl_3$
** S-a adăugat în probă 0,11 mg fier ca $FeCl_3$

Determinarea anionului SO_4^{--} în colir astringent

Din încercările făcute reiese că prezența clorurii de amoniu, a camforului și a acidului picric nu deranjează determinarea. În ceea ce privește acidul picric, la diluția la care se face determinarea, culoarea sa este foarte slab perceptibilă.

Determinarea se face pe 2,5—5 ml colir, care se aduc la 10 ml cu apă distilată.

În ceea ce privește calculul, pentru a afla concentrația la 1 litru rezultatul găsit se înmulțește cu 400, respectiv cu 200.

Rezultatele găsite sînt arătate în tabelul V.

Tabelul V

Luat colir ml	Adăugat mg H_2SO_4	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)	Găsit	
			mg SO_4^{--}	g $ZnSO_4 \cdot 7\ H_2O$/litru
0	0	0,06	—	—
0	4,90	1,15	4,80	
2,50	—	2,06 ; 2,06	8,80	10,54*
5,00	—	4,00	17,35	10,36*
2,50	4,90	3,13 ; 3,14	8,76	10,48*

* Valoarea calculată : 10 g/litru

Determinarea anionului SO_4^{--} în unguent sulfurat

2 g unguent se extrag repetat cu mici porțiuni de apă distilată, la cald, care se trec prin filtrare într-un balon cotat de 50 ml de fiecare dată, lăsîndu-se să se răcească înainte de trecerea pe filtru.

Determinarea se face pe 5—10 ml, care se aduc la 10 ml, în felul arătat. Rezultatul se exprimă la 100 g unguent.

Prezența grăsimii de porc, a sulfatului precipitat și a săpunului de potasiu nu deranjează determinarea.

Rezultatele găsite se pot vedea în tabelul VI.

Tabelul VI

Luat extras apos ml	Adăugat mg H_2SO_4	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)	Găsit	
			mg SO_4^{--}	g $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$/100 g unguent
0	0	0,06	—	—
0	4,90	1,15	4,80	—
5,00	—	1,60 ; 1,58	6,74	10,20*
10,00	—	3,14	13,55	10,14*
5,00	4,90	2,65	6,60	9,88*
10,00	4,90	4,15	13,20	9,89*

* Valoarea calculată: 10 g/100 g

Determinarea anionului SO_4^{--} în praful Bourget

Proporția mare de fosfat disodic deranjează determinarea chiar în mediul puternic acidulat cu acid acetic la care se lucrează prin precipitarea parțială de fosfat de bariu. Datorită acestui fapt anionul PO_4^{3-} trebuie îndepărtat. Dintre diferitele căi posibile de îndepărtarea fosfaților ne-am oprit la precipitarea cu o sare de zinc, în prezență de amoniac, la pH 6—7, care se produce repede chiar la rece. Ca sare de zinc utilizăm acetatul.

Din încercările făcute (a se vedea în continuare) reiese că sărurile formate influnțează virajul indicatorului. Pentru practică am socotit cel mai potrivit a elimina această influență prin compensare, stabilind corecția de indicator și factorul clorurii de bariu într-un mediu ce conține aceste săruri în concentrație apropiată.

Limitele posibile de variația concentrației acestor săruri după cum arată datele experimentale pot duce la o diferență de maximum $\pm$ 1—2% (tabelul VII).

Tabelul VII

Luat H_2SO_4 0,1 n (ml)	Adăugat*	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)
1,00	—	1,10
1,00	12,5 mg acetat de zinc	1,08
1,00	25 mg „ „ „	1,05
1,00	50 mg „ „ „	1,04
1,00	12,5 mg bicarbonat de sodiu	1,08
1,00	25 mg „ „ „	1,05
1,00	50 mg „ „ „	1,00
1,00	0,2 ml amoniac concentrat	1,00
1,00	0,4 ml „ „	0,97

* Se mai adaugă, de asemenea, cantitatea de acid acetic necesară neutralizării, stabilită aparte la alizarinsulfonat de sodiu. Se utilizează acid acetic glacial.

Tabelul VIII

H_2SO_4 0,1 n (ml)	HCO_3Na (mg)	Acetat de zinc (mg)	Acid acetic glacial (ml)	Amoniac conc. (ml)	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)
1,00	12,5	3,5	0,15	0,25	1,05
1,00	37,5	17	0,15	0,25	0,98
1,00	25	10	0,15	0,25	1,02

Pe baza datelor experimentale obținute, analiza se efectuează după cum urmează: 1 g praf Bourget, cîntărit exact, se aduce la 100 ml. La 10 ml măsurați exact și introduși într-un balon cotat de 25 ml se adaugă 0,3 ml acid acetic glacial, 1 ml soluție de acetat de zinc 5% apoi amoniac pînă la pH 6—7 (încercare în picături). Se aduce la semn cu apa distilată și se omogenizează. Se lasă să se aglomereze precipitatul format. Se filtrează pe un filtru uscat într-un vas uscat. Determinarea se face pe 10 ml în modul arătat. Volumul ocupat de precipitatul de fosfat de zinc format nu afectează în mod practic precizia metodei.

Corecția de indicator și factorul soluției de clorură de bariu se stabilesc în același mod pe un amestec care conține 0,4 ml soluție de bicarbonat de sodiu 5%, 0,2 ml soluție de acetat de zinc 5%, 0,12 ml acid acetic glacial, 2/5 din amoniacul întrebuințat la proba de analizat și încă 0,5 ml acid acetic glacial. Factorul soluției de clorură de bariu se stabilește în continuarea probei oarbe.

Rezultatele găsite pot fi văzute în tabelul IX.

Tabelul IX

H_2SO_4 (mg)	Titrat cu $BaCl_2$ 0,1 n (ml)	Luat praf Bourget		Găsit $BaNa_2SO_4$%	Calculat Na_2SO_4%
0	0,03	—		—	—
4,90	1,04	—		—	—
		Proba I	I	17,2	16,66
		1,003/100 ml	Verificat prin adaos	17,7	16,66
			II	17,00	16,66
			Verificat prin adaos	17,2	16,66
			III	17,1	16,66
			Verificat prin adaos	17,6	16,66
			IV	17,1	16,66
			Verificat prin adaos	17,0	16,66
		Proba II	I	17,0	16,66
		1,000 g/100 ml	Verificat prin adaos	17,4	16,66
			II	17,2	16,66
			Verificat prin adaos	17,1	16,66

În încheiere ținem să mulțumim tovarășei Livia Catina pentru pregătirea soluțiilor necesare executării acestei lucrări.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Farmacopeea Romînă, ed a VII-a, București, 1956.
2. FRITZ J. S., FREELAND M. O. — Analytical Chemistry, 1953, (1954), p. 26.
3. GEYER R. — Z. Anal. Chem., 1955, vol. 146, p. 174.
4. LE PEINTRE M., RICHARD J. — Chimie Analytique, 1957, nr. 39, p. 331.
4. ZAVAROV G. V. — Zavodskaja Laboratorija, 1957, nr. 23, p. 541.
6. CEAUȘESCU D. — Lucrările Conferinței naționale a chimiștilor analiști, București, octombrie, 1958.
7. CEAUȘESCU D. — Z. *Anal. Chem.*, 1961, vol. 183, p. 39.
8. CEAUȘESCU D. — În curs de publicare.

Articol intrat în redacție la 20.IV.1962.

Indicele de clasificare: 546.266:545.2

РЕЗЮМЕ

В статье освещается быстрый и простой способ определения йона SO_4 в фармацевтических препаратах с помощью непосредственного титрования бариевой солью в присутствии ализаринсульфоната натрия, как индикатора поглощения. Влияние создающих помеху йонов устраняется благодаря титрованию в сильно уксусной среде и использованию в качестве маскирующих средств триэтаноламина и фторида натрия.

RÉSUMÉ

Le travail traite de la détermination simple et rapide de l'ion SO_4 dans les formes pharmaceutiques moyennant le titrage direct avec un sel de baryum en présence de l'alizarinesulfonate de sodium comme indicateur d'adsorption. L'influence des ions génants est evincée par l'exécution du titrage en milieu fortement acétique et en utilisant comme substances-masques la triétanolamine et le fluorure de sodium.

SUMMARY

The present papers deals with the simple and rapid determination of the SO_4-ion in drugs by direct titration with a barium salt in the presence of sodium alizarin sulphonate as absorption indicator. The undesirable influence of other ions is eliminated by titration in strongly acetic media and the use of triethanolamine and sodium fluoride as masking elements.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit behandelt die einfache und rasche Bestimmung des SO_4-Ions in pharmazeutischen Formeln durch direkte Titration mit einem Bariumsalz in Gegenwart von Natriumalizarinsulfonat als Absorptionsindikator. Der Einfluß der störenden Ione wird durch Durchführung der Titration im stark sauren Milieu und durch Verwendung von Triäthanolamin und Natriumfluorid zur Tarnung ausgeschaltet.

REFERAT

FOLOSIREA CLINICĂ A DIGOXINEI (CU PRIVIRE LA 80 DE OBSERVAȚII CLINICE), G. Faivre, J. M. Gilgenkrantz, F. Cherrier, D. Anthoine, P. Gaucher, Thérapie, 1962, nr. 1, p. 62

Digoxina, descoperită de S. Smith, este un glucozid cardiotonic, care se obține în stare pură, sub formă cristalizată, prin hidroliza pe cale fermentativă a lanatozidului C (cedilanidul).

Din punct de vedere chimic, digoxina este un tridigitozid al 3-β, 12-β, 14-β-trihidroxicardenloidului și se deosebește de cedilanid prin absența unei grupe acetil și a unei molecule de glucoză.

Agliconul acestui compus este digoxigenina, care are structură steroidică, iar gruparea glucidică este formată dintr-un polizaharid, în structura căruia intră mai multe hexoze.

Este un compus stabil din punct de vedere chimic.

Acțiunea farmacodinamică a digoxinei este, în parte, comună tuturor glucozizilor cardiotonici, dar este dotată și cu proprietăți farmacodinamice specifice.

Proprietățile farmacodinamice comune cu alți glucozizi cardiotonici sînt:

— încetinirea ritmului cardiac (efect cronotrop negativ, efect bradicardizant);

— întărirea contracției sistolice (efect ionotrop pozitiv) și creșterea debitului cardiac; are prin urmare efect hemodinamic;

— efect diuretic prin vasodilatația capilarelor renale și creșterea filtrării glomerulare.

Proprietățile farmacodinamice specifice:

— se absoarbe bine pe cale intestinală (60—70% din doza prescrisă); din acest punct de vedere se apropie de digitalină, care după Wayne și Gold se absoarbe 90%;

— are acțiune rapidă (în medie 2—7 ore și chiar o oră); din acest punct de vedere se apropie de ouabaină (Catinat și Casassus);

— durata de acțiune este redusă (3—4 zile); se apropie prin această proprietate de cedilanid;

— se elimină rapid și nu produce efecte cumulative.

Experimentat în tulburările cardiovasculare pe 80 de cazuri tratate, autorii ajung la următoarele concluzii.

Digoxina este un compus cardiotonic foarte activ. Această activitate terapeutică a ei se manifestă prin:

— regresarea semnelor de insuficiență cardiacă (acțiune inotropă pozitivă);

— în doze de 1,5 mg zilnic are o acțiune bradicardizantă puternică, asemănătoare cu cea acetildigitoxinei; de aceea se recomandă în tratamentul de atac al tuturor tulburărilor cardiace cu ritm ventricular rapid, în special fluttere și fibrilații atriale;

— toleranța digestivă este foarte bună în doza de întreținere (0,5—0,75 mg zilnic); această toleranță scade pentru doze mari de atac (1—1,5 mg zilnic) chiar dacă aceasta se fracționează în mai multe doze zilnic. La femei, intoleranța digestivă e mai accentuată.

Cel mai important efect al compusului este reducerea tahicardiei, care se asociază cu acțiunea tonicardiacă generală.

Avantajul acestui compus constă în acțiunea lui rapidă, efectul cumulativ redus și timpul de eliminare scurt.

În concluzie, digoxina este un medicament foarte important, care se indică preferențial în tratamentul de atac sau de întreținere al fibrilației și flutterelor atriale rapide.

C. Apreotesei

FARMACIA
vol. X, nr. 9, anul 1962

Contribuţii la studiul determinării cantitative a bromurii de neostigmin din comprimate

Farm. **Irina Solomon-Ionescu**, chim. **Maria Prodescu**, farm. **Elena Cuciureanu**
Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentelor şi cercetări farmaceutice

Într-o lucrare precedentă pentru substanţa ca atare am pus la punct o dozare în mediu neapos, în care am folosit ca solvent metanolul, ca soluţie titrată acidul percloric în dioxan, iar ca indicator albastru de bromtimol, obţinînd un viraj net la punctul de echivalenţă.

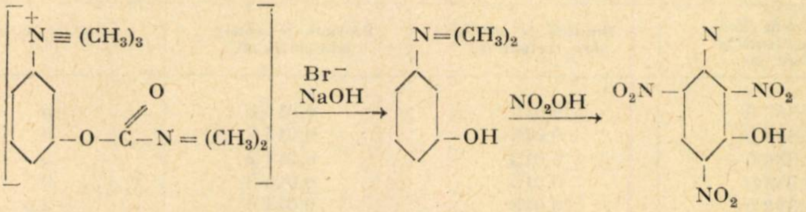
În cercetările noastre pentru stabilirea unei metode de dozare din comprimatele de bromură de neostigmin am constatat că metodele volumetrice după hidroliză, cît şi dozarea în mediu neapos, necesită cantităţi prea mari de comprimate pentru efectuarea unei probe juste. În ceea ce priveşte dozările spectrofotometrică şi polarografică, acestea nu sînt accesibile în prezent oricărui laborator. De aceea, cercetările noastre s-au îndreptat spre găsirea unei metode care să folosească cantităţi reduse de substanţă, respectiv un număr redus de comprimate, cît şi o aparatură mai uzitată.

În această direcţie, literatura consultată prevede metode fotocolorimetrice care s-au dovedit a fi inaplicabile la comprimate, deoarece în compoziţia acestora intră excipienţi care interferează (4, 5, 6).

Pentru stabilirea unei metode de dozare mai specifice ne-am îndreptat atenţia asupra nucleului aromatic, care în condiţii cunoscute dă derivaţi nitrocoloraţi.

Novotny (3), prin metoda sa polarografică, foloseşte nitrarea produsului obţinut prin hidroliză alcalină a neostigminei.

Pornind de la metoda lui Novotny, noi am obţinut prin hidroliză alcalină dimetilaminofenol. Prin nitrarea acestui produs se obţine derivatul nitro, pe care l-am dozat pe cale fotocolorimetrică.



După stabilirea condiţiilor de lucru pe substanţă am procedat la experimentarea pe comprimate şi am constatat că excipienţii împiedică reacţia de hidroliză, obţinînd o soluţie brună. Am înlăturat acest inconvenient, ţinînd

seama că bromura de neostigmin este solubilă și în alcool, iar excipienții nu. Am lucrat pe comprimate de bromură de neostigmin „Roche" care conțin 0,015 g substanță activă pe comprimat.

Stabilitatea curbei etalon

Am lucrat pe bromură de neostigmin pură, verificată din punct de vedere chimic. Soluția etalon am preparat-o cîntărind exact 0,025 g substanță la balon cotat de 25 ml. Am dizolvat-o în alcool și am completat cu alcool la semn.

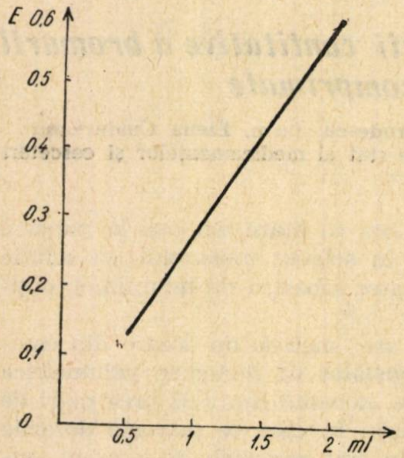


Fig. 1.

1 ml soluție corespunde la 0,0001 g bromură de neostigmin.

Am construit apoi curba etalon, făcînd patru diluții din soluția primitivă.

Curba tipică de culoare arată că se obține maximum de extincție la filtrul 1 (violet), dar acesta fiind greu accesibil ochiului, citirile s-au făcut la filtrul 2 (albastru).

Procedeul de lucru

Se cîntărește la balanța analitică o cantitate din pulberea de comprimate echivalentă la 0,025 g într-un balon cotat de 25 ml. Se adaugă 10 ml alcool etilic 95°, se agită 2 minute și se completează cu alcool pînă la semn. Din soluția alcoolică limpede se pipetează cu alcool pînă la 1 ml într-o capsulă de porțelan. Paralel în altă capsulă se pipetează 1 ml din soluția etalon. Se adaugă în ambele capsule cîte 1 ml soluție hidroxid de sodiu 10% și se menține pe baia de apă în fierbere pînă la evaporare completă. Reziduul obținut se tratează cu 2 ml apă, se agită ușor pînă la dizolvarea sa completă, apoi se pipetează cu atenție pe pereții capsulelor cîte 2 ml acid azotic soluție 10%. După evaporare se adaugă cîte 2 ml acid azotic soluție 65% și se lasă să se evapore pînă ce în reziduul uscat nu se mai percep vapori nitroși. Reziduul se aduce cantitativ cu apă într-o eprubetă gradată de 15 ml și se completează cu apă pînă la 15 ml. Soluția se agită pentru omogenizare și se filtrează prin vată într-o eprubetă uscată. Se citește extincția la fotocolorimetrul Pulfrich, în cuva de 1 cm, față de martor apa distilată, folosind filtrul nr. 2 (470 mμ). Rezultatele obținute se încadrează în limitele de erori admise pentru dozări fotocolorimetrice, cum reiese din tabelul I.

Tabelul I

Pulbere de comprimate luată în lucru (g)	Bromură de neostigmin, teoretic (g)	Bromură de neostigmin găsită (g)	Eroarea relativă (%)
0,338 0	0,015	0,015 8	+5
0,338 0	0,015	0,015 0	0
0,388 0	0,015	0,014 2	−5
0,388 0	0,015	0,015 0	0
0,388 0	0,015	0,014 6	−2,6
0,388 0	0,015	0,015 0	0
0,389 3	0,015	0,014 4	−4
0,389 3	0,015	0,014 4	−4

Concluzii

Pentru dozarea produsului bromură de neostigmin din comprimate am pus la punct un procedeu fotocolorimetric, bazat pe proprietatea metadimetilaminofenolului obținut prin hidroliza alcalină a substanței de a se nitra, dînd astfel un derivat care poate fi dozat.

Reacțiile care stau la baza metodei descrise de noi fiind specifice, aparatura și reactivii folosiți fiind cei uzuali, iar rezultatele obținute fiind reproductibile, fac ca metoda propusă să fie utilizată în orice laborator de analize chimice.

Articol intrat în redacție la 27.IV.1962

Indicele de clasificare: 615.785:545

REFERATE

O DETERMINARE RAPIDĂ ȘI SIMPLĂ A SULFATULUI DE CHINIDINĂ DIN TABLETE, V. D. Gupta, Ind. J. Pharm., 1962, vol. 24, nr. 4, p. 85—86

Metoda elaborată constă în solubilizarea sulfatului de chinidină, din tablete pulverizate, în cloroform. Excipienții și lubrefianții, cu excepția acidului stearic și a uleiului de parafină, sînt insolubili în cloroform.

Se aduce într-un balon de 100 ml o cantitate de pulbere corespunzătoare la circa 300 mg sulfat de chinidină și după dizolvare în cloroform se completează la semn cu același solvent. După agitare, soluția se filtrează repede prin hîrtie de filtru uscată.

Se îndepărtează primii 20 ml de filtrat și se culeg 50 ml într-un balon cotat (pentru măsurarea exactă), apoi se decantează într-un pahar Berzelius tarat de 100 ml. Se spală balonul de două ori cu cîte 5 ml cloroform, aducînd apoi solventul în pahar. Se îndepărtează cloroformul prin evaporare, se adaugă 2 ml alcool absolut și se evaporează din nou. Paharul cu reziduu se țin la etuvă, la 105°, timp de 15 minute, se răcește într-un exicator și se cîntărește. Se multiplică rezultatul cu 2, pentru a avea cantitatea de sulfat de chinidină.

În cazul cînd tabletele conțin acid stearic sau ulei de parafină ca lubrefiant, reziduul, înainte de uscare la etuvă, se va spăla de două ori cu cîte 5 ml hexan.

O astfel de analiză cere circa 20 de minute și eroarea metodei, față de Farmacopeea britanică, ed. a IX-a (1958), nu variază mai mult de $\pm$ 0,05%.

I. Popa

GLUCOZIZI DIN SEMINȚELE PLANTEI *ERYSIMUM CANESCENS* ROTH, Liu-Iun-Iun, P. M. Loșkarev, Comunicarea I, Mediținskaia Promîșlennosti, 1962, nr. 4, p. 11

Din semințele plantei *Erysimum Canescens* Roth, cultivată de către Institutul central pentru cercetarea plantelor medicinale și aromatice, s-a izolat totalul de glicozizi, cu un randament de 6,2% și acțiunea biologică de circa 40 000 unități broască pe 1 g substanță izolată.

Folosind metoda cromatografică în compoziția totalului de glicozizi s-au identificat 11 compuși steroidici din grupa digitală-strofantină. S-au izolat în stare cristalină 6 substanțe — (substanțele B, V, D, E, J și K).

De asemenea s-a stabilit că substanța J, care s-a găsit în cantitatea cea mai mare, este identică cu crisimosidul cunoscut anterior (biosid), găsit în diferite alte varietăți de *erysimum*.

Substanța B s-a dovedit că este identică cu erisimina (helveticosid). Substanțele D, E, și K, în prezent, sînt în studiu.

M. Dobrovici

ALCOOLEMIA ȘI Δ-CRIOSCOPICUL, **Raoul Lecoq**, Ann. Pharm. Franc., 1962, nr. 1, p. 22

Punctul de congelare, punctul crioscopic sau Δ-crioscopicul sîngelui, este actualmente mult folosit pentru stabilirea hipertoniei și hipotoniei bolnavilor (și celor operați), în vederea aplicării tratamentului corespunzător.

În cazuri normale, Δ-crioscopicul variază între limite foarte strînse: —0,54° și —0,58°. La alcoolicii cronici s-a constatat o scădere importantă a Δ-croiscopicului. Valorile cele mai des întîlnite sînt cuprinse între —0,60° și —0,70° dar s-au obținut valori de —0,80°, iar în mod excepțional, chiar de —0,91°. Media valorilor obținute pentru 30 de cazuri studiate de autor a fost de —0,67°; ea este mult diferită de media normală, care este de —0,56°.

Δ-crioscopicul cazurilor studiate și cărora li s-a aplicat un tratament dezalcoolizant a mai crescut, însă pentru cele mai multe cazuri nu a mai revenit între limitele normale. După tratament, media Δ-crioscopicului a fost de —0,60°.

Pentru a se stabili dacă scăderea Δ-crioscopicului se datorește prezenței alcoolului în serul sanguin, s-au făcut experiențe *in vitro* cu sînge heparinat, la care s-a adăugat cantități variate de alcool etilic. Δ-crioscopicul a variat în aceste cazuri în funcție de cantitatea de alcool adăugat.

Rezultatele au fost verificate și *in vivo*, determinîndu-se la persoane în stare de ebrietate, atît alcoolemia, cît și Δ-criscopicul. Rezultatele obținute au confirmat în general pe cele obținute în primele experiențe.

Datele obținute au dus la concluzia că atunci cînd Δ-crioscopicul este mai mic decît —0,67°, cantitatea de alcool în sînge este incompatibilă cu conducerea unui autovehicul, iar cînd acesta este de —0,70°, trebuie interzisă celui în cauză conducerea autovehiculelor.

După părerea autorului, Δ-crioscopicul este mai fidel decît determinarea alcoolului în sînge, pentru că valoarea obținută cuprinde și produșii de metabolizare ai alcoolului în organism, pe cînd la determinarea chimică, ei scapă analizei.

Determinarea punctului crioscopic se poate face, fie în plasmă, fie în sîngele total recoltat pe o picătură de soluție de heparină 5%.

C. Apreotesei

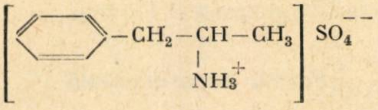
FARMACIA
vol. X, nr. 9, anul 1962

Dozarea colorimetrică a sulfatului de benzedrină din comprimate

Chim. **M. Madgearu**, chim. **Maria Prodescu**, farm. **Irina Solomon-Ionescu**

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentelor și cercetări farmaceutice

Una din substanțele cele mai folosite în terapeutică cu acțiune stimulatoare este sulfatul de benzedrină:



În literatura de specialitate există cîteva metode de dozare: volumetrică (1, 2, 3), spectrofotometrică (4) și îndeosebi colorimetrică (3, 6, 7, 8, 9, 10) și cromatografică (11).

Conținutul mic de sulfat de benzedrină din comprimate (3 mg) nu ne permite să folosim decît una din metodele colorimetrice sau cromatografice. Scopul cercetărilor a fost ca să folosim un procedeu simplu de executat, care să nu întrebuințeze extracția prealabilă a bazei așa cum procedează norma internă. Acest procedeu folosește reacția cu acid picric. O altă metodă se bazează pe nitrarea nucleului aromatic și reducerea cu hidroxilamină în mediu amoniacal. Această metodă nu se poate efectua direct pe pulberea de comprimate, din cauza prezenței lactozei. Alte metode care cercetează gruparea amină primară s-au dovedit a fi destul de practice, dar trebuie să se țină seama de prezența gelatinei, care conține, de asemenea, grupări aminice.

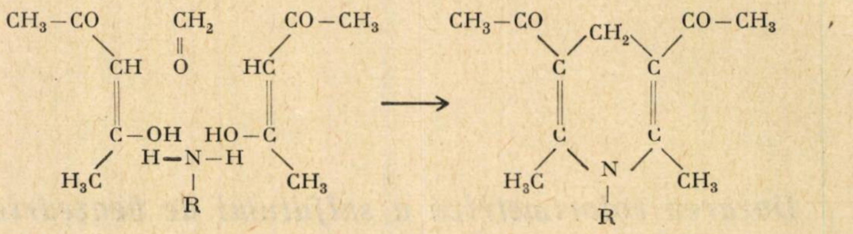
În cercetările noastre am căutat să găsim un procedeu care nu folosește extracția.

Problema care s-a pus în primul rînd a fost alegerea unui solvent în care să se dizolve sulfatul de benzedrină, dar în care să nu se dizolve gelatina. Din datele din literatură și din cele practice am găsit că alcoolul se potrivește foarte bine în acest scop, solubilitatea în alcool a sulfatului de benzedrină fiind 1 : 500. Întrucît în determinările noastre folosim cantități foarte mici, se poate obține o solubilizare bună, mai ales dacă operația se face la cald. Gelatina, în schimb, nu se solubilizează în aceste condiții.

În ceea ce privește reacția de culoare, am căutat să găsim un procedeu simplu de executat în soluție alcoolică.

M. Pesez și I. Martos (12) pun la punct un procedeu spectrofotometric pentru aminele alifatice primare în prezența acetilacetonei și aldehidei formice în mediu de piridină. Colorația galbenă obținută este datorită formării luti-

dinei, conform sintezei Hanzsch, în care β-dicetona sau un ester β-cetonic se condensează cu aldehida formică, amoniacul sau cu amina alifatică primară.



Am căutat să aplicăm acest procedeu şi la sulfatul de benzedrină, modificînd reactivul propus de autori, care consta în 2 ml acetil-acetonă, 1 ml aldehidă formică, completat cu piridină la 50 ml, în scopul de a elimina inconvenientele legate de folosirea piridinei. Făcînd încercări cu alcoolul etilic, am constatat că reacţia are loc în condiţii bune. Urmărind variaţia de culoare pentru cantităţi de substanţă diferite, am constatat că se respectă legea Lambert-Berr. Din curba tipică de culoare am observat că extincţia maximă se situează la 420 mμ. Întrucît citirile la fotocolorimetru în acest domeniu se fac destul de greoi, am recurs la filtrul spectral 470 m μ.

Partea experimentală

Reactivii necesari:

Proba etalon. Se iau într-un pahar Berzelius 0,01 g sulfat de benzedrină pură, exact cîntărite, se adaugă 10 ml alcool etilic şi se încălzesc la fierbere. După răcire se aduce într-un balon cotat de 25 ml, completîndu-se la semn cu alcool etilic.

Reactivi: se amestecă 2 ml acetil-acetonă distilată, cu 1 ml aldehidă formică 40 % şi se aduce la 40 ml, cu alcool etilic 95°.

Modul de lucru

Se face greutatea medie la 10 comprimate, se pulverizează. Se cîntăresc exact 0,50 g pulbere de comprimate în pahar Berzelius. Se adaugă 10 ml alcool şi se aduce la fierbere, agitînd continuu. După răcire se aduce cantitativ în balon cotat de 25 ml şi se completează la semn cu alcool etilic. Se iau 3 eprubete numerotate 1, 2, 3. În eprubeta nr. 1 se pipetează 1 ml soluţie etalon. În eprubeta nr. 2, 1 ml soluţie alcoolică de cercetat, iar în eprubeta nr. 3, 1 ml alcool etilic (martor). Se adaugă apoi în fiecare eprubetă cîte 1 ml reactiv. Se menţin într-o baie de apă în fierbere pînă la evaporarea totală a alcoolului (circa 1/4 oră). După răcire se adaugă în fiecare eprubetă cîte 5 ml alcool etilic şi se citeşte la fotocolorimetru Pulfrich în cuva de 0,5 mm în filtru spectral 470 mμ. Rezultatele obţinute pe pulberea de comprimate sînt date în tabelul I.

Din datele obţinute rezultă că metoda propusă de noi dă rezultate satisfăcătoare, iar erorile obţinute se încadrează în limitele erorilor admise pentru dozarea colorimetrică a principiilor active din comprimate.

Menţionăm că norma internă prevede pentru comprimate de sulfat de benzedrină erori cuprinse între $\pm$ 18 %.

Tabelul I

Pulberea de comprimate luată în lucru (g)	Sulfat de benzedrină găsit, pe comprimate (g)	Eroare relativă față de media determinărilor %
0,368 0	0,002 984	+6,6 Media determinărilor = 0,002 785 g
0,522 7	0,002 645	−4,7
0,522 7	0,002 886	+3,3
0,522 7	0,002 706	−2,6
0,522 7	0,002 706	−2,6

Concluzii

Metoda expusă face posibilă determinarea sulfatului de benzedrină din comprimate fără o prealabilă extracție a bazei.

Am aplicat o metodă de determinare a aminelor alifatice primare, la care am modificat reactivul.

Prezența lactozei și a gelatinei din comprimate nu afectează mersul analizei în condițiile stabilite de noi.

BIBLIOGRAFIE

1. BULTZ G. — Z. *Analyt, chem.*, 1940, vol. 120, p. 84.
2. TETSU HASHIMA — *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1955, nr. 75, p. 1 112.
3. PERELMANN IA. — *M. Sb. Nauck Trud. L.*, 1957, nr. 2, p. 38—55.
4. ROTONDAN L. — *Assoc. Offic. Agr. Chemiste*, 1958, nr. 41, p. 529.
5. NASAYOSHI NORIOKA — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1957, vol. 77, nr. 2, p. 200.
6. Mc.COUBREY A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, vol. 8, nr. 6, p. 442.
7. BARTOS I. — *Ann. Pharm. franc.*, 1959, nr. 17, p. 144.
8. FELDMANN E. G. — *J. Am. Pharm. Ass.* 1959, nr. 48, p. 197.
9. ILLING E. T. — *Analyst*, 1940, p. 65.
10. RICHTER, DEREK — *Chem. Zbl.*, 1949 (I), p. 483.
11. * * * — *Pharmazie*, 1958, nr. 13, p. 131.
12. PESEZ, BARTOS — *Ann. Ph. Franc.*, 1957, nr. 15, p. 967.

Articol intrat în redacție la 27.IV.1962.

Indicele de clasificare: 615.785.Benzedrin:545

REFERATE

CERCETĂRI ASUPRA TRATAMENTULUI INTOXICAȚIILOR CIANHIDRICE CU HIDROXOCOBALAMINĂ, **J. Delgo, J. Mizoule, B. Veverka, R. Bon,** Ann. Pharm. Franc, 1961, nr. 12, p. 740.

Pentru tratamentul intoxicațiilor cianhidrice s-au folosit pînă în prezent următoarele grupe de substanțe antidot:

— substanțe care conțin o grupă carbonilică;

— derivați care conțin sulf în moleculă;

— unii derivați organici care conțin metale în moleculă.

Din prima grupă fac parte hidrații de carbon simpli care formează cu acidul cianhidric compușii numiți cianhidrine. Derivații cu sulf în moleculă pot fi: sulful coloidal, hiposulfiții, tetrationații, glutationul redus și acizii organici cu grupări tiolice în moleculă, ca: acidul tiomalic, acidul tiolactic, acidul tio-

gliolic etc. Aceşti compuşi, sub acţiunea enzimei rodanaza, se combină cu cianurile, transformîndu-le în sulfocianuri netoxice. Sulful coloidal şi hiposulfiţii au acţiune foarte puternică, pe cînd ceilalţi compuşi sînt mult mai slabi.

Acţiunea compuşilor carbonilici şi tiolici este, însă, numai preventivă; ei sînt inactivi în tratamentul curativ.

Derivaţii organici ce conţin metale în moleculă folosiţi în tratamentul intoxicaţiilor cianhidrice sînt puţini la număr. Dintre aceştia, methemoglobina ocupă locul primordial, căci poate fixa, atît acidul cianhidric liber, cît şi grupa CN din citocromoxidază. Ea este activă atît *in vitro*, cît şi *in vivo*. Are inconvenientul că produce fenomene secundare, iar consumarea ei din organism poate duce la insuficienţe respiratorii.

Mushett şi colaboratorii au avut ideea de a încerca în tratamentul intoxicaţiilor cianhidrice vitamina B_{12}a (hidroxocobalamina), considerînd că ea poate fixa grupele CN pentru a forma ciancobalamina (vitamina B_{12}). Rezultatele au fost tot atît de spectaculoase ca şi acelea ale BAL în intoxicaţiile arsenicale.

Braekkon, Njaa şi Uhne au arătat că injecţiile repetate de cianură în cantităţi mici, sărăcesc ficatul în vitamină B_{12}a (vitamina B_{12} nativă), pentru că o transformă în ciancobalamină, care este o formă mult mai mobilă decît hidroxocobalamină. La animalele intoxicate cu cianuri cantitatea de hidroxocobalamină necesară ca antidot este proporţională cu cantitatea de cianură folosită pentru intoxicare. Dacă se administrează concomitent hidroxocobalamină şi hiposulfit de sodiu, animalul intoxicat cu o doză mortală de CNH, nu numai că se restabileşte, dar poate suporta bine mai multe doze toxice de cianură.

C. Apreotesei

DESPRE GLOBULINELE VICIEI, **I. A. Weintraub, A. D. Sutov, V. G. Climenko,** Biohimija, 1962, vîp. 2, p. 349

Autorii şi-au propus să determine numărul fracţiunilor globulinice din *Vicia* şi să încerce separarea lor.

Pentru determinări s-au folosit seminţele a două specii: *Vicia sativa L.* şi *Vicia ervilia Wild.* Pregătirea făinii şi separarea globulinelor s-a efectuat în acelaşi mod în care s-a făcut şi separarea globulinelor din mazăre.

Totalitatea globulinelor a fost extrasă cu tampon acetat. Mai departe, extractul a fost prelucrat astfel: s-a efectuat electroforeza pe hîrtie; pentru stabilirea spectrului de absorbţie al soluţiilor de proteine s-a folosit spectrofotometrul S.F.-4. S-a determinat punctul izoelectric al unor fracţiuni ale vicilinei, după minimum de solubilitate. De asemenea s-au determinat aminoacizii N-terminali după metoda descrisă de Veintraub şi Gofman, cu unele modificări.

În urma experienţelor efectuate, din globulinele seminţelor de *Vicia* au fost separate, prin precipitare izoelectrică, legumina şi vicilina. Preparatele de legumină separate, purificate de 6 ori prin electroforeză pe hîrtie, s-au dovedit a fi identice.

Determinarea aminoacizilor N-terminali a dovedit că ei conţin: glicină, leucină şi treonină. Cantitatea lor în amîndouă speciile de *Vicia* este asemănătoare. Electroforeza pe hîrtie şi determinarea aminoacizilor N-terminali au arătat că fracţiunea vicilinică din *Vicia sativa* este compusă din trei componenţi, dintre care unul este legat selectiv de pigment.

Fracţiunea vicilinică din *Vicia ervilia* are tot o compoziţie multiplă; ea diferă de fracţiunea vicilinică din *Vicia sativa* prin aceea că are în plus un al patrulea component. Proteina este legată de pigment printr-o legătură de altă natură.

O. Ştefănescu

FARMACIA
vol. X, nr. 9, anul 1962

Probleme de organizare a farmaciilor moderne

Farm. **T. Horváth, M. Ajtay**
Farmacia nr. 1, Tg. Mureş

Reţeaua farmaceutică, menită să asigure deservirea cu medicamente a oamenilor muncii, a trecut prin transformări, a căror enumerare prezintă un deosebit interes. Aceste transformări s-au realizat, pe de o parte, datorită aplicării principiilor călăuzitoare şi metodelor de muncă sovietice în condiţiile existente la noi, iar pe de altă parte, datorită propriilor noastre experienţe şi iniţiative.

Urmărind dezvoltarea farmaciilor în ultimii 10 ani, putem constata că au lipsit proiectele-tip, pe baza cărora s-ar fi putut face o modernizare unitară, cu alte cuvinte nu am avut planuri fundamentate pe o concepţie ştiinţifică de ansamblu, nici pentru transformările necesare unităţilor existente şi nici pentru înfiinţarea noilor farmacii. Astfel, rezultatele obţinute în ultimii 10 ani nu sînt unitare în toată ţara şi reflectă totdeauna concepţia reţelei farmaceutice regionale sau a colectivelor de muncă respective.

Problemele referitoare la organizarea farmaciilor de tip nou se pot împărţi în 3 capitole: 1) localuri farmaceutice; 2) amenajări adecvate (mobilier şi instalaţii); 3) personal.

Localurile farmaceutice. La unităţile care au dispus de o oficină corespunzătoare, prin posibilităţile materiale ale întreprinderii s-a putut amenaja un local, oficina, care asigură deservirea publicului, şi este separată de receptură. Această separare a fost dusă mai departe la anumite unităţi, astfel încît în unele cazuri s-a introdus sistemul de ghişeu, prin care s-a rezolvat predarea reţetelor şi eliberarea medicamentelor, ca de exemplu la farmaciile permanente din Oradea, Satu-Mare, Timişoara, Cluj sau Farmacia nr. 1 din Bucureşti. O soluţie parţial asemănătoare se găseşte şi la unele farmacii din Uniunea Sovietică şi din R. P. Bulgaria. În Republica Socialistă Cehoslovacă nu se aplică acest sistem.

Recunoaştem unele avantaje pe care le prezintă sistemul de ghişeu, dar nu se poate nega faptul că el are şi deficienţe. Din punctul de vedere al protecţiei muncii se poate obiecta faptul că se produce un curent permanent, inconvenient care la Oradea s-a remediat printr-o perdea grea, iar în Bulgaria prin amenajarea unei boxe separate. Prin aceste măsuri, primitorul de reţete este izolat şi el de receptură. Pe de altă parte, nu trebuie să uităm că oficina îşi pierde din ce în ce mai mult aspectul de farmacie în înţelesul vechi al cuvîntului. Socotim că este judicios ca pe cîteva din rafturile oficinei să se aşeze vesela farmaceutică de valoare muzeală, pentru ca şi în felul acesta să se ilustreze, şi să se păstreze caracterul de farmacie al localului.

Credem că cel mai indicat mod este ca rețetele să fie preluate la o masă separată, situată în oficină, iar executarea medicamentelor să se efectueze într-o încăpere aparte, corespunzătoare exigențelor recepturii și amenajată în acest scop.

Aplicînd această soluție, farmacia permanentă și Farmaciile nr. 3 și 6 din Tg. Mureș, precum și Farmacia permanentă Reghin au reușit să lichideze complet deficiențele amintite. Ar fi necesar ca organele competente să analizeze rezultatele obținute pînă acum și să decidă care este soluția cea mai indicată, urmînd ca aceasta să fie generalizată în viitor.

În ceea ce privește organizarea internă au fost introduse apreciabile inovații. Diviziunea muncii în două părți: comercială și profesională, introducerea tablei semnalizatoare cu jetoane, care reduce posibilitățile de eroare și crește productivitatea muncii, cutia de expediție pentru ușurarea eliberării medicamentelor în timpul serviciului de noapte etc., sînt inovații aplicate de Farmaciile nr. 1 și nr. 3 și parțial de Farmacia din rețeaua de pediatrie din Tg. Mureș, precum și de Farmacia nr. 5 din București și cea permanentă din Satu-Mare.

Nu a fost accentuată într-o măsură suficientă analiza științifică și tehnologică a rețetelor prezentate, problemă care, în Bulgaria, de exemplu, s-a soluționat în felul următor: între oficină, pe de o parte, și farmaciștii și tehnicienii de la receptură, pe de altă parte, se află un farmacist controlor, care revede și repartizează rețetele în vederea executării. După preparare, aceeași persoană face verificarea (în ultimul timp și farmacia permanentă din Tg. Mureș aplică această metodă).

Munca de defalcare a recepturii pe forme farmaceutice, considerată ca o nouă etapă în procesul de dezvoltare, nu a fost încă adoptată de noi. Una din greutățile acestei metode este că cele mai multe rețete conțin forme farmaceutice diferite, lichide și solide, interne și externe, sau altele, așa încît aceeași rețetă trebuie să treacă prin mai multe mîini pentru a fi executată. Faptul acesta ar determina ca în mod paralel să se introducă și sistemul biuretal, ca la Farmaciile nr. 1 și 78 din Moscova. În schimb, la Farmacia nr. 801 din Budapesta, receptura este defalcată fără aplicarea sistemului de biuretă. Potrivit explicațiilor primite, productivitatea crește, dar munca devine foarte monotonă. La Farmacia nr. 3 din Iași, defalcarea recepturii s-a făcut în două părți: pentru medicamente externe și interne; ultima s-a împărțit în forme solide și lichide, fără sistemul de biuretă.

Pentru proiectarea localurilor de farmacie un exemplu foarte bun îl constituie Farmacia centrală din Varșovia, unde construcția înseși s-a amenajat conform necesităților farmaceutice. Sînt de remarcat în primul rînd depozitele farmaciei, construite special pentru fiecare sortiment de medicamente (chimicale, plante etc.) și la care există acces comun, printr-un coridor central.

Amenajări adecvate. Mobilierul și amenajarea farmaciilor moderne trebuie să servească două scopuri: să ușureze procesul de muncă și condițiile de lucru, economisind eforturile, și să realizeze o ameliorare calitativă a medicamentului.

În planurile de amenajare a locului de muncă și a mobilierului am aplicat numeroase metode sovietice, care au dat rezultate bune. Masa de lucru a celor mai multe farmacii este instalată cu etajere sistem P.B.K. și în foarte multe unități s-au introdus sistemul pupitrului rotativ: vertușca, în vederea evitării mișcărilor inutile și a menajării farmacistului. În ceea ce privește modernizarea și confecționarea mobilierului, regiunea noastră ocupă un loc de frunte.

Mesele de receptură au fost prevăzute cu etajere care funcționează după sistemul P.B.K. și în afară de aceasta, vertuștele tip răspîndite în toată țara au fost transformate în rulmenți cu bile, devenind astfel piese de mobilier foarte utile.

În ceea ce privește mobilierul oficinei putem spune cu toată îndreptățirea că am întrecut unele state din vecinătatea noastră. Cu toate că farmacia permanentă din Tg. Mureș a fost modernizată în urmă cu mai bine de 4 ani, totuși, ea constituie și astăzi un model atît din punct de vedere estetic, cît și profesional pentru transformările care se efectuează în alte localități. Introducerea mesei de lucru pentru o singură persoană, prevăzută cu P.B.K. metalică cu jaluzea și sticlă urmărește scopul de a menaja eforturile farmaciștilor, și micșorează riscul infectării în contactul cu bolnavii. Vertușca, cu 80 de pupitre pentru specialitățile mai frecvente, pe lîngă depozitarea rațională, contribuie la micșorarea posibilității de a comite erori la eliberare, prin faptul că diferitele specialități se află în pupitre separate. Aceste două piese de mobilier oferă farmacistului posibilitatea de a lucra șezînd. Cu mobilier similar sînt dotate mai multe farmacii din Regiunea Mureș Autonomă-Maghiară, precum și farmacia din Eforie și Mamaia.

Una din cele mai importante modificări care s-a realizat în reorganizarea farmaciilor este posibilitatea ce o are farmacistul de a-și desfășura activitatea șezînd. Oboseala pe care am dorit s-o evităm are repercusiuni serioase asupra productivității și calității muncii. Astăzi sîntem în situația de a putea executa rețetele și de a le expedia șezînd. Recent a apărut o discuție în legătură cu înălțimea meselor de lucru. Astfel s-a propus adaptarea meselor de lucru scunde, care să nu depășească înălțimea de 72 cm. Și noi împărtășim această părere, dar numai în cazurile în care receptura efectuată șezînd este asigurată în cel puțin 80% din cazuri. Farmacia nr. 2 din Cluj a coroborat această soluție cu defalcarea meselor de lucru după formele farmaceutice, astfel încît un laborant ajută concomitent doi farmaciști de la receptură.

Mesele de lucru utilizate la noi în prezent au o înălțime de 85 cm, la acestea putîndu-se lucra alternativ, atît șezînd, cît și stînd în picioare. Faptul acesta prezintă importanță mai ales în centrele universitare, unde trebuie să se ia în considerare calificarea studenților care își fac stagiul de practică în farmacii. În majoritatea cazurilor nu se poate asigura o masă de lucru separată pentru studenți, așa încît la aceeași masă trebuie să lucreze două persoane.

Este bine să amintim exemplul farmaciilor bulgare, unde un grup de specialiști au elaborat diferite tipuri de mobilier. Aceste tipuri au fost confecționate, iar cel corespunzător a fost acceptat și confecționat în atelierele Ministerului Sănătății.

Datorită acestei metode, în toată țara există un singur tip, modern, de masă pentru receptură. Aceste mese au dimensiuni mai mici decît ale noastre, cu marginile concave scobite, pentru ca farmacistul să fie cît mai aproape de etajera P.B.K. din fața sa. Standurile sînt așezate pe două părți, pe vertuști de masă. În mod special trebuie notat că separanda și Venena se află deasupra nivelului balanței farmaceutice.

Sistemul de depozitare a rețetelor preparate s-a dezvoltat și el. Părăsind vechea metodă farmaceutică, cînd medicamentele se expuneau întîmplător pe marginea dulapului, s-a acceptat o metodă mai rațională, atît în Uniunea Sovietică, cît și în țara noastră, prin vertuștele deschise în care preparatele pentru uz intern și extern au fost grupate separat. În Farmacia nr. 3 din Oradea, problema s-a soluționat printr-o etajeră cu trepte, instalată pe masă, avînd

compartimente numerotate. O rezolvare şi mai operativă decît aceasta o constituie metoda bulgară în care vertuştele sînt instalate în peretele care separă oficina de receptură, acesta fiind prevăzut cu uşi, astfel încît depozitarea se poate face într-un spaţiu închis. Acestei metode i s-a adus o modificare aplicată în Ungaria, unde vertuşca destinată acestui scop este instalată în dulap ca o piesă de mobilier separată şi este situată lîngă masa farmacistului care eliberează preparatele.

Noi credem că o mai bună soluţie este aceea aplicată în Farmaciile nr. 1 şi 3 din Tg. Mureş, în farmacia permanentă din Satu Mare şi Reghin şi cea similară din Farmacia nr. 5 Bucureşti. Compartimentele instalate în dulapurile care servesc ca perete despărţitor între oficină şi receptură prezintă avantajul că sînt accesibile din ambele încăperi, la fel ca şi vertuşca. Avantajul este următorul: depozitarea este închisă (ferită de lumină şi praf), posibilităţile de schimbare a medicamentelor se reduc, precum şi faptul că semnalizarea pe tabelul cu numere se face electric, avînd legătură cu ambele compartimente.

În problema veselei de farmacie, în afară de aranjarea lor raţională, se fac încercări pentru a simplifica şi forma acesteia în vederea evitării tuturor mişcărilor inutile. Potrivit soluţiei propuse de K. Balász, cel mai indicat procedeu ar fi aşezarea culcată a borcanelor cu prafuri, din care se poate scoate cantitatea de praf necesară, cu ajutorul lingurii fixate în dop, fără a fi necesară ridicarea vasului.

În unele farmacii, ca de exemplu Farmacia nr. 51 din Bucureşti, s-a încercat amenajarea sistemului biuretal, ceea ce constituie un pas spre defalcarea recepturii după formele farmaceutice. Întrucît această inovaţie nu a fost pregătită ştiinţific, ea merită să fie amintită doar ca prima încercare de asemenea natură.

Fără îndoială că nu se poate realiza uniformizarea în problema organizării farmaciilor. Aceasta depinde în primul rînd de deverul unităţii şi de numărul salariaţilor. Foarte multe farmacii din ţara noastră lucrează numai cu un farmacist. Aceasta constituie o grupă specială a reorganizării. Trebuie să se organizeze condiţiile de muncă şi ale acestor farmacii, pentru ca farmacistul care lucrează singur sau eventual cu ajutorul unui tehnician să simtă şi el grija ce se acordă muncii lui.

În cazul farmaciilor cu mai mulţi farmacişti trebuie să facem deosebire între unităţile mici şi cele mari. Care dintre aceste două categorii va lua o dezvoltare mai mare se va şti numai după încheierea discuţiilor care se desfăşoară în toate ţările în legătură cu această problemă. Credem că farmaciile mari sînt destinate în primul rînd să ia o dezvoltare deosebită, întrucît cu cadrele existente se poate realiza defalcarea muncii, raionarea cu farmacişti analişti şi galenişti, precum şi cu un farmacist controlor. În farmaciile mici, schema nu permite acest lucru.

Probleme de cadre. Farmacia este o instituţie sanitară avînd în acelaşi timp şi o menire economică. În ceea ce priveşte cuantumul muncii profesionale, farmaciilor le revin sarcini importante. Realizarea planului economic este o sarcină foarte importantă pentru toţi, dar nu trebuie să pierdem din vedere nici calitatea muncii. Farmaciile urmăresc obiectivul de asigurare a unei deserviri judicioase şi la timp a medicamentelor în interesul prevenirii şi vindecării bolilor.

Farmacistul răspunde pentru depozitarea, prepararea şi controlul medicamentelor.

În consecință, cursurile facultăților de perfecționare și specializare prezintă practic o utilitate reală, dacă cunoștințele dobîndite vor fi integrate în activitatea farmaceutică curentă, ceea ce depinde în primul rînd de numărul cadrelor din unitate.

Azi nu mai este vorba de simpla executare a unei rețete, ci de o muncă complexă, care impune deopotrivă cunoștințe științifice și teoretice. Se știe că medicul nu renunță la receptura magistrală, dar nu-i mai puțin adevărat că exigențele moderne ale recepturii (izotonizarea, ajustarea pH) reclamă cu mult mai multă muncă și timp, ceea ce din cauza cadrelor care nu corespund normativelor și lipsurilor permanente duce la oboseala colectivului de muncă care lucrează cu un număr redus, și astfel se înmulțesc posibilitățile de eroare. Proporția de tehnicieni farmaciști stabilită prin normativele în vigoare nu este suficientă pentru efectuarea muncilor auxiliare în farmaciile mari, inclusiv muncile tehnice ale formelor farmaceutice care necesită operații de modelare a medicamentelor. Prin urmare este nevoie de mai mulți tehnicieni sau asistenți, în raport cu numărul farmaciștilor. Personalul auxiliar al farmaciilor care lucrează cu mai mult de 10 farmaciști nu crește proporțional cu efectivul. O bună metodă este aceea aplicată în Uniunea Sovietică, unde stabilirea numărului de personal pentru farmaciile supracategoriale se face de la caz la caz, ținînd seama de necesitățile reale.

În problemele referitoare la domeniul de activitate al tehnicianului sau al asistentului nu există încă un punct de vedere definitiv. În U.R.S.S. și în R.P.R., aceștia lucrează sub controlul farmacistului, executînd rețete și munci de specialitate farmaceutică controlată și îndrumată. În R.P.U., situația este inversă; aceștia efectuează munca administrativă și de vînzare manuală, iar activitatea farmaceutică de specialitate revine farmacistului. La noi, tehnicienii, ca urmare a lipsei de cadre, prestează și o muncă de specialitate, din domeniul de activitate al farmacistului. Sfera de activitate a tehnicienilor corespunzătoare pregătirii lor profesionale este precizată, credem noi, prin faptul că tehnicienii pot fi considerați ca specialiști, urmînd să răspundă pentru o sferă de activitate bine delimitată.

O sarcină deosebită o constituie organizarea farmaciilor model pentru practica studenților și înzestrarea lor modernă. Pînă la înființarea acestor farmacii model, studenții din cele 4 orașe cu institute farmaceutice, precum și elevii școlilor tehnice, își fac stagiul în farmaciile din localitatea respectivă.

Farmacistul care dă viață farmaciilor moderne are sarcini multiple. Prin aceste sarcini — potrivit rolului său — se încadrează în slujba ocrotirii sănătății poporului, fapt care impune ca farmacistul să fie nu numai un simplu vînzător de medicamente, ci și un om de știință și un pasionat al artei farmaceutice. Pregătirea profesională trebuie să corespundă terenului, ținînd seama de faptul că dezvoltarea științei și cerințele publicului devin din ce în ce mai exigente.

Toate aceste îmbunătățiri sînt necesare pentru ridicarea nivelului calității medicamentului și a deservirii cu medicamente a poporului muncitor din țara noastră, cît și pentru ridicarea prestigiului profesiunii de farmacist.

Articol intrat în redacție la 28.III.1962.

Indicele de clasificare: 614.27(R.)

REFERATE

DETERMINAREA POTENŢIOMETRICĂ A CUTIZONEI ÎN PREPARAT ŞI TABLETE, **N. S. Goriaceva, Z. I. Solovieva**, Mediţinskaia Promîşlennosti, 1962, nr. 4, p. 35.

S-a elaborat o metodă cantitativă pentru dozarea cutizonei (paraizopropilenbenzolaldehidă) folosită în tratamentul gripei virotice. Metoda se bazează pe titrarea potenţiometrică a preparatului şi se rezumă la următoarele: circa 0,2 g preparat se dizolvă în 75 ml acid acetic, se adaugă 25 ml apă şi se titrează cu soluţie 0,1 n nitrat de argint pînă la al doilea salt. În apropierea punctului de echivalenţă se adaugă 0,05 ml nitrat de argint (timpul de adăugare 1 minut).

Practic proba se pregăteşte în modul următor: proba conţinînd numărul de tablete corespunzătoare la 0,01—0,05 g cutizon se triturează, obţinînd o pulbere omogenă; se dizolvă prin agitare energetică, timp de 10—15 minute, cu 50 ml acid acetic, se adaugă 25 ml apă şi se continuă agitarea, efectuînd titrarea cu soluţie de nitrat de argint.

Autorii tratează şi mecanismul de formare a derivatului cutizon-argint.

M. Dobrovici

DESPRE FARMACOLOGIA FELAZINEI, INHIBITORUL MONOAMINOXIDAZEI, **S. S. Liberman**, Farmakol. i Toksikol., 1962, nr. 2, p. 175

Diclorhidratul β-fenilhidrazinei, denumit şi felazin, este o pulbere albă, cristalină, uşor solubilă în apă avînd punctul de fuziune la 170—171°.

Acţiunea generală şi toxicitatea acestui preparat s-au cercetat pe şoareci albi, prin administrare intraperitoneală, în doze care nu depăşeau 75 mg/kilocorp. În urma administrării nu s-au observat modificări esenţiale în comportarea animalelor. Preparatul nu a exercitat de asemenea nici o acţiune asupra temperaturii corpului.

Administrat intravenos la şobolani, începînd cu 25 mg/kilocorp, animalele au prezentat frisoane uşoare şi o diminuare a sensibilităţii la durere. La administrări repetate (zilnic, timp de 15 zile) s-au observat pronunţate fenomene de acumulare.

Acţiunea preparatului asupra respiraţiei şi circulatiei sanguine s-a cercetat pe pisici narcotizate cu uretan. Felazina a fost administrată intravenos, începînd cu 0,5 mg/kilocorp, provocînd pentru un scurt timp ridicarea tensiunii arteriale. În doze de 3—5 mg/kilocorp, preparatul a excitat respiraţia. Efectul s-a intensificat la administrarea prelungită şi la mărirea dozelor.

S-a cercetat acţiunea preparatului asupra elementelor sistemului nervos vegetativ. Preparatul gangliolitic pentamină nu a influenţat acţiunea presoare a felazinei şi, provocată de aceasta, contracţia membranei nictitante.

Acţiunea adrenalinei asupra tensiunii arteriale şi tonusului membranei nictitante, după administrarea felazinei, de obicei s-a accentuat.

Antagonismul felazinei cu rezerpina s-a determinat pe şoareci albi. Activitatea felazinei s-a apreciat după capacitatea sa de a scădea hipotermia şi depresiunea provocată de rezerpină. În paralel s-au efectuat experienţe cu iprazid. Felazina s-a dovedit a fi antagonistă cu rezerpina. După capacitatea de a scădea acţiunea rezerpinei, felazina întrece de 10 ori acţiunea iprazidului.

S. Apostolescu

FARMACIA
vol. X, nr. 9, anul 1962

Trecutul şi prezentul istoriei farmaciei în R.P.R.

Dr. **S. Izsak**

Preocupările de istoria farmaciei în ţara noastră au un trecut care îmbrăţişează aproape o sută de ani.

Farmaciştii şi-au dat seama de importanţa studierii etapelor istorice ale dezvoltării farmaciei, nu numai din motive pur culturale, ci înainte de toate din necesitatea de a înţelege problemele farmaciei din timpul lor, a găsi mijloacele şi metodele corespunzătoare pentru rezolvarea acestora, deschizînd astfel căi noi în faţa farmaciei. În această străduinţă a lor, farmaciştii dedicaţi cercetărilor de istoria farmaciei n-au rămas singuri şi izolaţi, ci ei s-au bucurat de colaborarea acelor medici care au fost pasionaţi de studierea trecutului nostru medical şi farmaceutic.

De la începuturi modeste pînă la nivelul actual a dezvoltării sale în R.P.R., istoria farmaciei a trecut prin transformări profunde. Istoria farmaciei de altă dată prezentată în spiritul obiectivismului burghez a fost înlocuită de istoria farmaciei interpretată pe baza concepţiei materialiste a istoriei. Astăzi, istoria farmaciei din patria noastră a ajuns o adevărată ştiinţă, parte a istoriei culturii, strîns legată, atît de procesul formării ideologice şi profesionale a viitorilor farmacişti, cît şi de aspectele metodologice şi ştiinţifice ale activităţii practice şi teoretice a corpului farmaciştilor.

Sub influenţa curentului iluminist şi mai tîrziu a mişcărilor democratice, precum şi sub imboldul unor cerinţe practice legate de activitatea curativă şi profilactică, medicii şi farmaciştii din a doua jumătate a secolului al XVIII-lea şi primele decenii ale celui de al XIX-lea şi-au îndreptat atenţia spre cercetarea cunoştinţelor medicale şi farmaceutice populare. Ei trebuie consideraţi precursorii acelor autori de mai tîrziu, care s-au evidenţiat în domeniul istoriografiei farmaceutice din ultimele trei decenii ale secolului al XIX-lea, de cînd încep la noi preocupările propriu-zise de istoria farmaciei. În consecinţă, din punct de vedere farmacoistoric ţinem cont de valoroasele lucrări ca *Recensio remediorum praecipuorum transilvanis domensticorum* (1788), de Martin Lange, *Topografia Munteniei* (Bucureşti, 1830), de Constantin Caracaş, şi *Rudimentum Physiographie Moldaviae* (Buda 1936), de Constantin Vîrnav. În aceste lucrări se găsesc, nu numai relatări cu privire la denumirea populară a plantelor de leac folosite de populaţia rurală, ci ele descriu şi modul lor de întrebuinţare.

Într-o formă sau alta, numeroşi farmacişti din trecut s-au interesat de problemele trecutului profesiunii lor. Unii dintre ei au păstrat în farmaciile lor vase, cărţi, documente şi utilaj farmaceutic de valoare muzeală, alţii au scris amintirile lor sau articole şi studii ocazionale de istoric farmaceutic. Printre

medicii și farmaciștii din țara noastră s-au găsit însă persoane care să se dedice cu pasiune cercetărilor de istorie a farmaciei, precum și colecționării unor antichități muzeale farmaceutice.

Nu este întîmplător faptul că chiar în primul număr al revistei *Foaia Societății farmaciștilor romîni*, prima publicație periodică de farmacie din Romînia, figurează un articol dedicat trecutului profesiunii de farmacist (*„Istoria farmaciei“*). Articolul amintit a văzut lumina tiparului în anul 1871. Începînd din acest an, preocupările de istoria farmaciei devin tradiționale în paginile revistelor noastre de farmacie, ele croindu-și drum o dată mai viguros, altă dată mai puțin hotărît. În această direcție merită să fie menționat rolul periodicului *Revista farmaciei* (apărută între anii 1894—1916), care a publicat numeroase articole și studii de istoria farmaciei.

Rămînînd tot în cadrul preocupărilor de istoria farmaciei din secolul trecut, nu putem să nu amintim documentatul ciclu de articole semnate de farmacistul S. Poppini, din București, publicate sub titlul *Farmacie*, în 23 de continuări cuprinzătoare (*„Progresul medical romîn“*, nr. 8—28, nr. 31 și nr. 37 din 1884), dedicat problemelor exercitării profesiunii de farmacist și dezvoltării istorice a învățămîntului farmaceutic din Romînia. În această perioadă și-a desfășurat activitatea de cronicar al evenimentelor medico-sanitare din Brașov doctorul Eduard Gusbeth (1839—1921), care începînd din 1884 publică anual rapoartele sale intitulate *Das Sanitätswesen in Kronstadt* (pînă la 1891), în care se găsesc prețioase informații cu privire la trecutul farmaciilor din Brașov. Sub acest aspect nu mai puțin importantă este și lucrarea lui Gusbeth, din 1884, *Zur Geshichte der Sanitätsweserhältnisse in Kronstadt.*

În timp ce în a doua jumătate a secolului al XIX-lea situația istoriei medicinii, cel puțin ca disciplină didactică, a fost relativ favorabilă, deoarece, atît la *Școala națională de medicină și farmacie* din București (1857—1869) cît, mai tîrziu și în cadrul Facultății de medicină (începînd din 1869), învățămîntul de istoria medicinei și-a găsit reprezentanții ei, care țineau cursuri sistematice, istoria farmaciei n-a fost cuprinsă în programa analitică a *Școlii superioare de farmacie* atașate Facultății de medicină.

Ca o invitație la o mai însuflețită activitate științifică în domeniul istoriei farmaciei apare, la începutul secolului nostru, *Istoria igienei în Romînia* (București, 1901—1902, Ed. Academiei Romîne), concepută de renumitul igienist romîn Iacob Felix. Ea conține un capitol intitulat *Farmacia*, dedicată dezvoltării farmaciei în Romînia. Prin redactarea acestui capitol al monumentalei sale opere, Iacob Felix și-a dobîndit un loc important și în istoriografia farmaceutică romînească, deoarece ne-a dat prima lucrare care sintetizează istoria farmaciei romînești de la începuturile ei pînă la sfîrșitul secolului trecut. Farmaciștii din toate colțurile țării au avut posibilitatea să citească studiul lui Iacob Felix despre dezvoltarea farmaciei romînești din *Buletinul Asociației generale a corpului farmaceutic din Romînia*, care l-a publicat în primul său număr din anul 1902.

După „apelul“ lansat de I. Felix prin lucrarea lui amintită se observă o înviorare a preocupărilor de istoria farmaciei. Acest din urmă proces a fost determinat de năzuința corpului farmaciștilor de a consolida situația juridică și socială a profesiunii, în același timp cu formularea din ce în ce mai viguroasă a necesității de a înființa o facultate de farmacie, în locul Școlii superioare de farmacie din București.

Conducerea *Asociațiunii generale a corpului farmaciștilor, profesorii Școlii* superioare de farmacie, prin străduința lor de a pune istoriografia farmaceu-

tică în slujba țelurilor urmărite în etapa istorică de atunci, au promovat cercetările și manifestările de istoria farmaciei. Unele împrejurări din anul 1903, cum au fost de pildă *Congresul Asociațiunii romîne pentru înaintarea și răspîndirea științei,* precum și pregătirile în vederea organizării primului Congres independent al farmaciștilor, au favorizat valorificarea cercetărilor de istoria farmaciei. În cursul anului 1903, periodicul *Revista farmaciei* începe publicarea ciclului *Din trecutul cooperației noastre (R. F.,* nr. 6—70 și nr. 12 din 1903), care reproducea în facsimil și transcriere numeroase acte și documente cu privire la trecutul farmaciei romînești. Cu ocazia congresului *Asociațiunii romîne pentru înaintarea și răspîndirea științei,* ținut la București, între 21 și 25 septembrie 1903, s-a organizat și o expoziție, în cadrul căreia Secția a VI-a a fost formată de medicina umană, veterinară, farmacie și dentistică. Din partea farmaciștilor s-au prezentat diferite medicamente produse în laboratoarele unor farmacii mai mari și un număr impresionant de exponate din domeniul istoriei farmaciei: peste 1 500 de acte și documente istorice privind trecutul farmaciei din Romînia, un mare număr de farmacopee și taxe farmaceutice (romînești și străine) începînd din secolul al XVII-lea pînă la sfîrșitul secolului al XIX-lea. Marele răsunet al acestei expoziții originale îl putem urmări în presa cotidiană și de specialitate a timpului. Ea a fost prima expoziție de istorie a farmaciei din țara noastră.

Pînă la sfîrșitul primului război mondial au apărut mai multe lucrări de interes farmacoistoric. În anul 1904 a văzut lumina tiparului prețiosul volum al farmacistului Nicolae I. Angelescu, sub titlul: *Acte și documente din trecutul farmaciei în Țările Romînești,* cu o prefață de N. Iorga. Aceasta este prima colecție de documente privitoare la trecutul farmaciei romînești, a cărei publicare a fost cu atît mai semnificativă, cu cît autorul ocupase atunci funcția de președinte al *Societății farmaciștilor din Romînia.* Străduințelor farmacistului Dimitrie Nicolau le datorăm strîngerea cu hărnicie a datelor cu privire la viața și activitatea unei pleiade întregi de farmaciști în volumul *Farmaciștii noștri* (București, 1906), care constituie unul din izvoarele tipărite ale trecutului farmaciei, mai ales din deceniile de la sfîrșitul secolului trecut. În 1907, secretarul orășenesc din Timișoara, Iosif Geml, *Temesvár Vásori Vözlöny,* studiul său intitulat: *A gyógyszertári jog adományozása és a temesvári gyógyszertárak* (Acordarea dreptului de farmacie și farmaciile din Timișoara), în care autorul expune istoricul farmaciilor din acest oraș, începînd din secolul al XVIII-lea pînă la sfîrșitul secolului al XIX-lea. Un alt studiu al său, *A temesvári gyógyszertárak története* (Istoricul farmaciilor din Timișoara), a apărut în cursul anului 1908 în periodicul *Gyógyszerészi Közlöny (Monitorul farmaceutic),* din Budapesta. Ele constituie cele mai cunoscute izvoare tipărite ale trecutului farmaceutic al orașului Timișoara. În *Monografia Timișoarei,* publicată de Geml, în 1927, se găsesc scurte capitole de interes farmacoistoric, precum și un tabel sinoptic, cuprinzînd datele istorice cu privire la farmaciile din Timișoara, înființate între anii 1937—1917 (Cf. I. GEML: *Alt-Temesvar im letzten Halbjahrhundert,* 1870—1920, Timișoara, 1927, p. 35—36; 57—58; 81—82; 100—101 și 208). Primul război mondial era în plină desfășurare cînd apare lucrarea autorilor P. Cazacu și I. C. Frunză: *Material documentar pentru rezolvarea chestiunii farmaciilor în Romînia* (București, 1917), conținînd un bogat material de interes farmacoistoric. Valoarea lucrărilor indicate, în rîndurile anterioare, pentru dezvoltarea istoriei farmaciei și aportul lor în reconstituirea unor importante etape ale trecutului nostru farmaceutic sînt incontestabile. Accentuăm totodată faptul că ele au atras atenția asupra

bogăției trecutului farmaceutic romînesc și au dovedit necesitatea cercetărilor sistematice de istoria farmaciei. Ecoul acestor lucrări a fost considerabil în rîndurile farmaciștilor, nu numai în țară, ci și peste hotare. Astfel, volumul lui N. I. Angelescu a găsit un interpret inimos în persoana farmacistului ardelean Gheorghe Oprea, care a tradus în limba maghiară materialul documentar publicat de Angelescu, l-a prelucrat și l-a publicat în formă de foileton în revista *Gyógyszerészi Értesitö (Buletin farmaceutic)*, din Budapesta, sub titlul *Románia gyógyszerészetének multjából (Din trecutul farmaciei romînești)*, apărut în numerele 52 din 1905, respectiv nr. 1 și 2 din 1906 ale revistei amintite.

În perioada cuprinsă între cele două războaie mondiale, cercetările în domeniul istoriei farmaciei au sporit și în consecință au apărut numeroase lucrări datorite activității unei pleiade întregi de farmaciști și medici.

Semnalînd interesul crescînd pentru preocupările de istoria farmaciei în țara noastră, trebuie să ținem cont și de aportul unor istorici cum a fost de pildă N. Iorga, care și-a dat seama de importanța istoriei medicinei și farmaciei. Articolele sale din acest domeniu au dat impuls cercetărilor farmaceutice Aceloraşi preocupări ale lui Iorga le datorăm și studiul său *Documente istorice cu privire la originele dezvoltării medicinei și farmaciei în țările romîne* publicat în periodicul *Arhiva pentru științele farmaceutice* (1926, vol. I, p. 17—21).

În răstimpul cuprins între cele două războaie mondiale, istoria farmaciei s-a bucurat de atenția deosebită a unor medicoistorici ca Pompei Gh. Samarian (1879—1942). Acest autor a lăsat opere însemnate și în domeniul istoriografiei farmaceutice romînești. Lucrarea *Medicina și farmacia în trecutul romînesc* (Călărași-București, 1935—1938, vol. I—III), de Pompei Gh. Samarian, conține un foarte bogat și variat material documentar cu privire la trecutul farmaciei din țara noastră. Cu toate că concepția istorică a acestei lucrări este evidentă, întrebuințată critic,ea poate fi de folos cercetătorului care dorește să abordeze anumite capitole ale trecutului nostru farmaceutic.

Concomitent cu acești istoriografi ai medicinei și-au desfășurat activitatea lor farmaciștii Iuliu Orient (1869—1940) și Aurel Scurtu (1875—1944), în a căror năzuință se pot descoperi trăsături comune: amîndoi au fost colecționari pasionați ai antichităților farmaceutice, ambii au avut preocupări de istoria farmaciei. Obiectele muzeale de interes farmaceutic adunate de Scurtu s-au distrus în timpul celui de-al doilea război mondial, cu ocazia bombardării Bucureștiului. Iuliu Orient a fost un istoriograf fecund. Studiile și articolele sale publicate în țară și în străinătate i-au dobîndit un bun renume de istoric al farmaciei. Două din lucrările sale, *Az erdélyi és bánáti gyógyszerészet története (Istoria farmaciei din Transilvania și Banat)*, apărută la Cluj în 1926, și *Istoricul farmaciei din Ardeal* (Cluj, 1927) rămîn primele lucrări de sinteză despre trecutul farmaciei din Transilvania și Banat. Pe timpul lor, ele au avut un ecou apreciabil în cercurile de farmaciști și medici. Colecția farmaco-istorică a lui I. Orient a supraviețuit tuturor vicisitudinilor și, în prezent, ea face parte din *Colecția muzeală de istoria farmaciei din Cluj*. Lucrările de istoria farmaciei datorite farmaciștilor le aparține și publicația jubiliară, *Centenarul farmaciei centrale din Iași, 1827—1927*, întocmită de farmacistul Constantin I. Werner, în colaborare cu N. A. Bogdan (Iași, 1927). Ea oferă cititorului un tablou interesant al trecutului farmaciilor din Iași.

Începînd din 1935 își începe apariția la București *Gazeta farmaciilor*, sub conducerea lui A. Scurtu. În cursul celor 8 ani de apariție, în coloanele ei s-au publicat numeroase articole dedicate trecutului farmaciei romînești, care constituie unul din puținele aspecte pozitive ale acestui periodic.

În timp ce farmaciștii colecționari din București și Cluj se străduiau să adune mărturiile prețioase ale trecutului farmaceutic, la Sighișoara, doctorul Joseph Bacon a reușit să organizeze o mică și frumoasă colecție de istoria farmaciei. Ea există și astăzi în cadrul Muzeului raional, așezat chiar în străvechiul Turn de ceas din Sighișoara.

Limitele acestui studiu de sinteză a principalelor etape ale dezvoltării istoriei farmaciei romînești nu ne permite să ne extindem prea mult asupra bibliografiei literaturii farmacoistorice din deceniile cuprinse între cele două războaie mondiale. O bibliografie generală a istoriei farmaciei se cere a fi redactată și publicată cît mai repede posibil, deoarece ea va constitui un ajutor indispensabil pentru toți cei care cercetează trecutul medicinei și farmaciei romînești. Pînă atunci, considerăm că nu putem trece cu vederea indicarea acelor lucrări de istoria farmaciei care se impun a fi citate, deoarece ele denotă lărgirea orizontului preocupărilor de istoria farmaciei prin abordarea unor aspecte ale dezvoltării farmaciei militare, învățămîntului farmaceutic, chimiei, farmacognoziei sau altor discipline farmaceutice. Astfel s-a ajuns să se publice o serie de date istorice cu privire la aspectele puțin cunoscute ale dezvoltării asistenței farmaceutice militare din vechea Romînie. Un asemenea studiu se datorește farmacistului Ștefan Dragomir, intitulat *Istoricul farmaciei militare în țara noastră (Revista sanitară militară* nr. 4, 5, 6, 9, 10 din 1936 și nr. 3 din 1937). Două studii interesante marchează abordarea relațiilor istorice dintre chimia, alchimia și științele farmaceutice: *Zorile chimiei și alchimia* (București, 1925 Ed. Academiei Romîne), de Gh. Z. Petrescu, și lecția inaugurală a cursului de chimie farmaceutică din anul universitar 1934/1935, ținută de prof. Al. Ionescu-Matiu și publicată sub titlul *Rolul și contribuția farmaciei la dezvoltarea chimiei (Curierul farmaceutic,* nr. 1 din 1935, p. 1—20). Cu cîțiva ani mai tîrziu s-a publicat și lecția de inaugurare a prof. Gh. Niculescu, *Istoricul farmacognoziei și farmacodinamiei (Buletinul Societății de științe farmaceutice din Romînia,* nr. 1/1939, p. 119—130). Numeroase articole și studii au fost dedicate dezvoltării învățămîntului farmaceutice romînesc, ca de pildă acelea semnate de prof. St. Minovici (1867—1936), unul dintre distinșii organizatori ai învățămîntului farmaceutic din Romînia: *Învățămîntul nostru farmaceutic* (București, 1898, p. 19) și *L'evolution de l'enseignement pharmaceutique en Roumanie, Faculté de Pharmacie de Bucarest (Evoluția învățămîntului farmaceutic în Romînia. Facultatea de farmacied in București),* publicat în *Arhiva pentru științele farmaceutice* din 1926 (vol. I, p. 22—32). Dintre articolele închinate dezvoltării învățămîntului farmaceutic romînesc face parte și acela al prof. Valeriu L. Bologa: *Doisprezece ani de învățămînt farmaceutic la Universitatea din Cluj,* apărut cu 2 ani înainntea desființării învățămîntului farmaceutic din Cluj *(Pharmaco-Curier,* 1932 nr. 11, p. 16—19).

Imaginea despre preocupările de istoria farmaciei, din răstimpul care cuprinde și anii celui de-al doilea război mondial, n-ar fi completă dacă am omite schița istorică a prof. I. Vintilescu: *Învățămîntul farmaceutic în Romînia* (București, 1942), în care autorul expune fazele dezvoltării învățămîntului farmaceutic

romînesc, precum și studiul său interesant despre *Activitatea lui C. Davila în domeniul farmaciei (Curierul farmaceutic*, nr. 1 din 1942, p. 6—13 și nr. 2 din 1942, p. 4—10). Acestei perioade îi aparține și lucrarea lui E. Constantinescu: *Istoricul farmacognoziei și farmacodinamiei ca materii de învățămînt în Romînia* (București, 1943), cu reflecții istorice asupra dezvoltării disciplinelor respective în țara noastră.

Făcînd un bilanț științific și ideologic al lucrărilor de istoria farmaciei apărute pînă la 1944 putem afirma că, pe lîngă incontestabila lor valoare documentară, ele au fost redactate în spiritul concepției istorice burgheze, obiectiviste și idealiste. Ele au evitat să analizeze problemele fundamentale ale dezvoltării activității farmaceutice și științelor farmaceutice determinate de condițiile social-economice caracteristice diferitelor formații sociale, ținînd cont de specificul istoriei patriei noastre.

Cu toate că în unele domenii știința istoriei farmaciei a putut înregistra realizări parțiale, situația învățămîntului de istoria farmaciei a rămas și pe mai departe nerezolvată. În timp ce învățămîntul de istoria medicinei se făcea sistematic la Facultatea de medicină din București de către prof. Gh. Zaharia Petrescu, iar la Facultatea de medicină din Cluj de către prof. Jules Guiart și apoi de către prof. Valeriu Bologa, istoria farmaciei nu-și găsea loc în programele analitice ale celor trei centre de învățămînt farmaceutic (București, Cluj, Iași) cîte aveam atunci. Pentru o singură dată și pe timpul scurt al unui an universitar (1933—1934), prof. V. Bologa a reușit să obțină aprobarea decanatului Facultății de medicină și farmacie din Cluj să țină cursuri obligatorii de istoria farmaciei (în două semestre), pentru studenții anului III farmacie. În anii ce au urmat, acest exemplu inovator și promițător s-a abandonat, așa încît introducerea definitivă a învățămîntului de istoria farmaciei în programele analitice ale facultăților de farmacie a rămas un deziderat care nu s-a putut traduce în viață în condițiile Romîniei burgheze. Istoria farmaciei ca disciplină de învățămînt a facultății noastre de farmacie a fost introdusă definitiv numai în anii democrației populare.

Eliberarea patriei noastre de sub jugul fascist și apoi proclamarea Republicii Populare Romîne au creat condiții din cele mai favorabile desfășurării cercetărilor de istoria farmaciei pe baza concepției materialiste a istoriei. Sub îndrumarea partidului, poporul nostru își trăiește prodigioasa-i revoluție culturală socialistă, care descătușează talente nebănuite și care a dus la realizări culturale de mare importanță. Tradițiile progresiste ale trecutului cultural au fost puse în slujba construirii noii conștiințe socialiste. Niciodată moștenirea culturală progresistă nu s-a bucurat de acea apreciere și atenție cu care ea este promovată acum. Partidul și guvernul sprijină larg valorificarea tradițiilor înaintate ale trecutului și ridică la un înalt nivel științific, atît învățămîntul istoric, în general, cît și acela al unor discipline ca istoria tehnicii, literaturii, artelor, filozofiei, medicinei și farmaciei.

Drept urmare a politicii culturale socialiste, Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale a luat măsurile necesare ca după naționalizarea farmaciilor orășenești (2 aprilie 1949) să fie triate și păstrate obiectele de interes muzeal din inventarul farmaciilor naționalizate. Cu piesele astfel adunate au fost organizate două colecții muzeale reprezentative de istoria farmaciei: una la Sibiu, în cadrul Muzeului „Brukenthal", și a doua la Cluj, în cadrul Institutului de medicină și farmacie. Motive obiective au determinat așezarea acestor colecții muzeale în orașele amintite: la Sibiu a funcționat cea mai veche farmacie din țară (menționată la 1494). Succesoarea acestei farmacii vechi, farmacia *Vultural*

negru, în momentul naționalizării, se afla chiar în clădirea Muzeului „Brukenthal" și dispunea de însemnate piese și mobilier istoric. Această farmacie, înglobată în întregime în Muzeul „Brukenthal", în anul 1950, a fost transformată într-o *Secție farmacoistorică*. Ea a fost organizată din punct de vedere muzeologic și farmacoistoric de un colectiv restrîns format din specialiștii Muzeului „Brukenthal" și ai Catedrei de istoria medicinei din Cluj.

În ce privește *Colecția muzeală de istoria farmaciei din Cluj*, ea a luat naștere în acest vechi centru universitar (învățămîntul medical clujean datează din 1775) datorită faptului că aici a existat o farmacie înființată la 1573, funcționînd, probabil, fără întrerupere, timp de peste 350 de ani, în același local. *Colecția muzeală de istoria farmaciei din Cluj* s-a deschis în 1954 în încăperile acestei vechi farmacii. Ea a fost organizată de un colectiv restrîns, sub îndrumarea autorului acestor rînduri, de la Catedra de istoria medicinei din Cluj, condusă de prof. Valeriu L. Bologa. Realizarea colecției a avut un ecou considerabil, atît în țară, cît și în străinătate, de unde au sosit numeroase solicitări de material documentar cu privire la exponatele ei. În anul 1959 s-a turnat un film documentar îngust despre această frumoasă colecție. Dar, realizările pe tărîmul muzeologiei farmaceutice nu s-au limitat numai la cele arătate în rîndurile anterioare. Astfel cu ocazia celei de a X-a aniversări a înființării Uniunii Societăților de științe medicale din R.P.R., în anul 1958, s-a deschis la București o expoziție permanentă de istoria medicinei și farmaciei, la sediul central al Uniunii. De asemenea, în 1959, cu prilejul *Zilelor medico-istorice* din centrul universitar Timișoara, s-a organizat, cu caracter permanent, un *Cabinet de istoria medicinei și farmaciei* cu prețioase exponate farmaceutice, care în prezent constituie *Colecția de istoria farmaciei din Banat*, aranjată într-o încăpere a unei farmacii din Timișoara. Între timp s-a organizat și o altă colecție mică de istoria farmaciei la Craiova. La Institutul de medicină și farmacie din Tg. Mureș este în curs de organizare o nouă colecție de istoria farmaciei.

Dacă valoarea realizărilor semnalate pînă acum este incontestabilă, trebuie să accentuăm că cea mai însemnată realizare în domeniul istoriei farmaciei a fost *introducerea învățămîntului de istoria farmaciei în programa analitică a Facultății de farmacie din țara noastră*. Ea a consacrat istoria farmaciei ca disciplină universitară, a însemnat recunoașterea necesității acestui învățămînt, care a deschis posibilități mari dezvoltării istoriei farmaciei, atît sub aspect didactic, cît și științific. În procesul de formare a gîndirii științifice și ideologice, în educația etică a tinerelor generații de farmaciști purtători ai conștiinței socialiste în domeniul activității farmaceutice, învățămîntului de istoria farmaciei îi revine un rol deosebit de important. Prin introducerea învățămîntului de istoria farmaciei, forurile noastre superioare au înlăturat o mare lacună în pregătirea teoretică a farmaciștilor, cărora cunoștințele de istoria farmaciei le permit, nu numai înțelegerea mai bună a etapelor de dezvoltare a activității și gîndirii farmaceutice, ci înainte de toate a problemelor actuale și a sarcinilor de viitor. Învățămîntul de istoria farmaciei, care s-a introdus din anul 1955/1956, se desfășoară pe baza unei programe analitice, deocamdată provizorie, care într-un viitor apropiat, pe baza experienței didactice acumulate, urmează să fie perfecționată. În prezent, disciplinei de istoria farmaciei, îi sînt asigurate 14 ore de curs, pe semestru, după care studenții susțin cu colocviu. Deși se simte nevoia unui număr de ore destinate seminarizării materiei, cele 14 ore de curs permit familiarizarea studenților, cel puțin în linii mari, cu problemele cele mai importante ale dezvoltării istorice a farmaciei. În centrele universitare, unde există colecții de istoria farmaciei, acestea joacă un rol apreciabil în procesul complex al formă-

rii de noi cadre de farmaciști. Trebuie să relevăm faptul că introducerea învățămîntului de istoria farmaciei în programa analitică a facultăților noastre de farmacie asigură, totodată, țării noastre o poziție înaintată și pe plan internațional, deoarece sînt numeroase țări cu vechi tradiții farmaceutice în care istoria farmaciei încă nu figurează printre disciplinele de învățămînt farmaceutic.

În animarea cercetărilor de istoria farmaciei din ultimii ani, revista *Farmacia* a jucat un rol pozitiv, deoarece ea și-a oferit generos coloanele ei cercetătorilor din acest domeniu, contribuind astfel la trezirea interesului pentru studierea trecutului farmaceutic romînesc. Nu putem să subliniem îndeajuns importanța atitudinii pozitive a colectivului de redacție al revistei *Farmacia*, care se străduie să asigure publicarea articolelor de istoria farmaciei. Considerăm de datoria noastră să le trecem în revistă, deoarece ele denotă prezența permanentă a preocupărilor de istoria farmaciei, înainte de toate din partea farmaciștilor și nu mai puțin din partea istoricilor medicinei.

Revista *Farmacia* este un periodic relativ tînăr, care și-a început apariția în 1953. Este un merit demn de relevat că din primii ani ai apariției, ea a acordat atenție publicării articolelor de istoria farmaciei. Încă în cursul anului 1954 revista *Farmacia* a publicat un articol documentat despre *Înființarea colecției muzeale de istoria farmaciei la Cluj* (dr. S. Izsak), însoțit de mai multe fotografii. Începînd din 1956, articolele de istoria farmaciei nu lipsesc din conținutul revistei. În anul 1956 s-a publicat articolul lui E. Pușcaru: *Despre farmacopee și diverse ediții ale Farmacopeei romîne* (F., IV, 1956, nr. 2), ca apoi să vadă lumina zilei următoarele articole: T. Pap: *Substanțe și forme farmaceutice utilizate în secolul al XVII-lea;* prof. C. Papp: *Plante medicinale întrebuințate în vechile noastre farmacii;* C. Csegö: *Ferenc Nyulas, organizatorul farmaciei de acum 150 de ani;* St. Gh. Ciulei: *Societatea de medici și naturaliști din Iași și activitatea științifică a unor farmaciști în cadrul acestei societăți* (aceste din urmă patru articole au apărut în F., IV, 1956, nr. 4). În cursul anilor 1957—1959 au apărut 7 articole de istoria farmaciei. Ele îmbrățișează o tematică variată și interesantă, așa cum reiese și din titlurile lor: St. Gh. Ciulei: *Regulamentul Organic — lege de organizare a farmaciei romînești* (F., V, 1957, nr. 3); T. Wechsler, C. Ichim, Gh. Băileanu: *Scurtă privire istorică asupra farmaciei Casei Sf. Spiridon din Iași* (F., V, 1957, nr. 4); T. Pap: *Scurtă incursiune în istoria farmaciei din secolul al XVII-lea* (F., V, 1957, nr. 5); St. Gh. Ciulei, Ecaterina Ciulei: *Flora Moldaviei, 1841—1842* (F., VI, 1958, nr. 1); St. Gh. Ciulei, Ecaterina Ciulei: *O excursie științifică prin Moldova acum 120 de ani* (F., VI, 1958, nr. 6); St. Gh. Ciulei: *Despre vizita în Rusia, la sfîrșitul secolul al XIX-lea, a unei delegații de farmaciști romîni* (F., VII, 1959, nr. 2). În ultimii doi ani, periodicul *Farmacia* a continuat publicarea articolelor de istoria farmaciei, care abordează din ce în ce mai variate subiecte, cum au fost: *Importanța doctorului Constantin Caracaș (1773—1828) pentru istoria farmaciei din țara noastră* (F., 1960, nr. 8), de dr. S. Izsak; *Încercare de revizuire și precizare a datelor întemeierii primelor farmacii din Ardeal (secolul al XV—XVI-lea),* de prof. V. Bologa și farm. Elisabeta Elekes (F., 1960, nr. 9); *Cea de-a doua ediție a Farmacopeei romîne (1874),* de dr. Gh. Brătescu (F., 1961, nr. 1); articolele semnate de prof. Al. Ionescu-Matiu *(25 de ani de la moartea profesorului Ștefan Minovici),* de prof. N. Ioanid *(Profesorul Ștefan Minovici întemeietorul serviciului chimico-legal),* prof. G. Ciogolea *(Profesorul Ștefan Minovici ca organizator și conducător al Catedrei de chimie analitică),* prof. E. Angelescu *(Profesorul Ștefan Minovici, întemeietorul și organizatorul Societății de chimie din Romînia)* și conf. Iuliu Ghelerter *(Profesorul Ștefan Minovici și învățămîntul farmaceutic din București),* apărute în

Farmacia, nr. 7, din 1961, cu ocazia împlinirii a 25 de ani de la moartea lui St. Minovici, eminent om de știință și organizator al învățămîntului farmaceutic romînesc; *Date noi în legătură cu înființarea Grădinii Botanice din București* (F., 1961, nr. 10), de C. Bercuș și V. Molin; *Unele date cu privire la primele farmacii din Țara Romînească* (F., 1961, nr. 11), de dr. G. Barbu. În aceeași ordine de idei semnalăm articolul: *Informații de etnobotanică farmaceutică romînească în opera medicului moldovean dr. Costache Vîrnav*, avînd ca autori pe V. L. Bologa, Elisabeta Elekes și Alexandra Vasiadi, apărut în publicația *Studii și cercetări de medicină* (1961, nr. 1.XII) a Filialei din Cluj a Academiei R.P.R.

Pe lîngă considerarea articolelor de istoria farmaciei apărute în anii despre care am vorbit, nu trebuie să pierdem din vedere faptul că în afara articolelor cu conținut propriu-zis istoric *Farmacia* a publicat mai multe articole de orientare cu privire la unele probleme de bază, cum au fost de pildă: Gh. Niculescu: *Perspective noi în științele farmaceutice în lumina concepției lui Pavlov;* J. Coravu: *Din activitatea sectorului farmaceutic în primul cincinal și perspectivele de dezvoltare* (F., 1955, III, nr. 4); M. Dinculescu: *Realizările sectorului farmaceutic în țara noastră în regimul de democrație populară* (F., VI, 1958, nr. 6); Z. Fîrșirotu: A *10-a aniversare a naționalizării sectorului farmaceutic din R.P.R.* (F. VII, 1959, nr. 3) și în sfîrșit, articolul lui M. Dinculescu: *Realizările sectorului farmaceutic în anii regimului de democrație populară* (F., VII, 1959, nr. 4). Aceste din urmă articole aduc o serie de precizări la cunoașterea etapelor de dezvoltare a farmaciei noastre în perioada trecerii de la capitalism la socialism și construirii socialismului.

Într-o serie de lucrări de istoria medicinei, publicate în ultimii 10 ani, s-au abordat, fie direct, fie tangențial, și probleme de istoria farmaciei. Un astfel de material se găsește în lucrările *Aspecte din trecutul medicinei romînești* (S. Izsak, București, 1954), cu privire la participarea farmacistului S. Konya la cel de al XII-lea Congres internațional de medicină de la Moscova (1897); *Contribuții la istoria medicinei în R.P.R.* (sub redacția prof. V. Bologa, București, 1955), cu numeroase informații privind trecutul farmaciei în Transilvania; monografia *Nyulas Ferenc* (I. Spielmann, București, 1955), care conține date importante cu privire la instrucțiunile pentru farmaciștii din Ardeal (1807), concepute de doctorul Nyulas; *Istoricul spitalului orășenesc de adulți din Iași* (V. Rășcanu, Gh. Năstase, St. Bîrsan, Gh. Băileanu, București, 1956), conținînd relatări cu privire la farmaciile Sf. Spiridon și ale spitalelor anexate acestuia; *Din trecutul legăturilor medicale romîno-maghiare* (S. Izsak, București, 1956), prezentînd informații cu privire la unele aspecte ale relațiilor farmaceutice romîno-maghiare; *Istoria medicinei. Studii și cercetări* (lucrare colectivă, București, 1957), care cuprinde un articol despre o manifestație a unui grup de farmaciști din București, care au salutat revoluția rusă din 1905 (V. Manoliu) și altul despre trecutul farmaciei din Bistrița (T. Ghițan și C. Suciu): *Istoria ocrotirii sănătății muncitorilor din Romînia* (Gh. Brătescu, București, 1957), în care se găsesc informații de interes farmacoistoric legate de activitatea farmaciilor asigurărilor sociale de odinioară și aprovizionarea muncitorilor cu medicamente; *Contribuții la istoricul spitalelor din Moldova* (P. Pruteanu, București, 1957), avînd numeroase date cu privire la farmaciile spitalelor moldovenești; *Aspecte din trecutul medicinei în Republica Populară Romînă (iconografie)*, București, 1957, volum cu imagini, portrete și facsimile din trecutul medicinei și farmaciei romînești, și lucrarea *Carol Davila și timpul său* (C. Barbu, București, 1958), în care se abordează activitatea lui Davila pe tărîmul înființării unui învățămînt farmaceutic romînesc.

Realizările din domeniul istoriei farmaciei din ultimii ani n-au rămas fără ecou nici în străinătate, ceea ce a avut drept urmare reprezentarea Republicii Populare Romîne, prin alegerea a doi membri, la *Academia Internațională de Istoria Farmaciei (Academie Internationale d'Histoire de la Pharmacie)* cu sediul la Haga. Succesele istoriei farmaciei romînești pe plan internațional s-au concretizat și prin invitarea țării noastre la *Congresul internațional de istoria farmaciei*, care a avut loc la Dubrovnik (1959). A fost pentru prima dată că după o absență de 15 ani țara noastră și-a reluat relațiile științifice internaționale din domeniul istoriei farmaciei. Un număr de farmaciști și medici, cercetători ai trecutului farmaciei, au redactat 10 comunicări, dinainte tipărite, care au stîrnit un viu interes în cercurile științifice internaționale. Prin pregătirea temeinică a comunicărilor romînești, tipărite în formă de broșură, prin calitatea comunicărilor și discuțiilor purtate de delegația romînă participantă la Congresul de la Dubrovnik, a repurtat un succes incontestabil, ceea ce și-a găsit ecoul în relatările și rapoartele Congresului, apărute în străinătate.

Istoria farmaciei ca știință și-a dobîndit un loc însemnat în cadrul vieții științifice din R.P.R., ea formînd un cuplu de nedespărțit cu știința soră, istoria medicinei, în *Societatea de istoria medicinei și farmaciei din Uniunea societăților de științe medicale din R.P.R.* Gruparea farmaciștilor, cercetători ai trecutului nostru farmaceutic, într-o societate unde își desfășoară activitatea lor în strînsă colaborare cu colegii lor istorici ai medicinei, fără îndoială, va duce la noi și mai vaste cercetări sistematice menite să ridice neconteniit nivelul preocupărilor de istoria farmaciei din R.P.R.

Sarcinile care stau în fața cercetărilor trecutului farmaceutic nu sînt nici puține, nici ușoare. Avem încă mult de făcut, dar după muncă ne așteaptă satisfacția rezultatelor obținute, conștiința progresului realizat. Pentru o mai bună cunoaștere a trecutului nostru farmaceutic se cere o muncă devotată, planificată, de marea răspundere și probitate științifică, care, fără îndoială, va aduce roadele ei scontate, îmbogățind cultura socialistă a poporului nostru.

Articol intrat în redacție la 1.VI.1962.

Indicele de clasificare: 614.27(09)(R)

REFERATE

PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE ALE IODMETILATULUI DE GALANTAMINĂ, **M. D. Mașkovski** și **R. A. Altșuler,** Farmakol. i. Toksikol, 1962, nr. 2, p. 168

Alcaloidul denumit galantamină posedă o pronunțată acțiune anticolinesterazică și exercită o puternică acțiune asupra sistemului colinoreactiv periferic și central.

Proprietățile farmacologice ale acestui alcaloid au fost cercetate în 1951 de o serie de cercetători sovietici și apoi în R. P. Bulgaria, unde a primit denumirea de nivalin.

Galantamina este un produs terțiar. Este cunoscut faptul că substanțele colinesterazice care conțin azot terțiar pătrund mult mai ușor bariera hematoencefalică și exercită o acțiune mai pronunțată asupra sistemului nervos central decît analogii cvaternari. În legătură cu aceasta, un interes deosebit l-a prezentat cercetarea amănunțită a proprietăților farmacologice ale galantaminei și ale derivaților ei cvaternari, atît

în ceea ce privește efectele periferice, cît și cele centrale.

Pentru cercetări s-au folosit atît bromhidratul de galantamină (derivatul terțiar), cît și iodmetilatul de galantamină (derivatul cvaternar).

Bromhidratul de galantamină este o pulbere albă, cristalină, greu solubilă în apă; punctul de fuziune este la 246—247° (cu descompunere). Greutatea moleculară = 369. Formula generală este $C_{17}H_{21}O_3N.HBr$. Se folosește în miastenii, miopatii, în deranjamente senzoriale și motrice legate de diferite maladii, în leziuni ale sistemului nervos etc.

Iodmetilatul de galantamină a fost sintetizat special pentru aceste cercetări de către Proskurina și Iakovleva, care au sintetizat pentru prima dată și galantamina. Compusul este o pulbere albă microcristalină, greu solubilă în apă; punctul de fuziune este la 279° (cu descompunere). Greutatea moleculară = 419. Are formula generală $C_{17}H_{21}O_3N.ICH_3$.

Toxicitatea și acțiunea generală au fost cercetate pe șoareci albi și pisici. Preparatele au fost administrate intravenos, subcutanat, intraperitoneal și bucal. Doza letală a fost determinată după Kerber. S-a stabilit că bromhidratul de galantamină este de 4 ori mai toxic decît iodmetilatul de galantamină.

Autorii au determinat acțiunea preparatelor asupra mușchilor, activitatea colinesterazică, acțiunea asupra activității bioelectrice a creierului etc. Cercetările efectuate au arătat că iodmetilatul de galantamină posedă o activitate anticolinesterazică pronunțată. În ceea ce privește acțiunea asupra sistemelor colinoreactive, iodmetilatul de galantamină este aproximativ de 10 ori mai activ decît analogul lui terțiar, bromhidratul de galantamină. Spre deosebire de bromhidrat, iodmetilatul de galantamină exercită o acțiune mult mai mică asupra sistemului nervos central.

S. Apostolescu

EFECTUL STĂRII FUNCȚIONALE A ORGANISMULUI ASUPRA DISTRIBUȚIEI ANTIBIOTICELOR, **G. I. Kuvman, E. A. Rudzid, V. P. Iakovlev**, Antibiotiki, 1962, nr. 4, p. 370

În lucrări anterioare, autorii au arătat că acțiunile terapeutică și toxică ale antibioticelor sînt determinate în mare măsură de caracterul distribuției lor în organism. În prezent este cunoscut faptul că atît distribuția antibioticelor, cît și a altor preparate, nu este constantă. Ea depinde de o serie de factori care determină starea funcțională a organismului și în primul rînd de cei cu caracter patologic.

Printre factorii interni care pot acționa asupra distribuției antibioticelor în organism, în primul rînd se are în vedere particularitățile fiecărei specii, vîrsta și sexul. Este important să se aibă în vedere dependența distribuției antibioticelor în funcție de specie, deoarece, în prealabil, fiecare preparat nou este cercatat pe animale. În plus, numai pe animale se pot stabili concentrațiile preparatelor în sînge și organe. Se pot obține erori, dacă experiențele se efectuează pe animale de laborator, fără să avem în vedere distribuția preparatelor în funcție de particularitățile speciilor. Într-o lucrare anterioară, autorii au expus un astfel de exemplu referitor la prezența activității antituberculoase a cicloserinei la om și maimuțe și absența acestei activități la majoritatea animalelor de laborator.

În aceeași idee, aceleași doze de streptomicină s-au dovedit eficace în infecții tuberculoase la iepuri și cobai, dar nu au exercitat nici o acțiune asupra tuberculozei la șoareci. Acest fapt a fost explicat de autori prin aceea că la administrarea acelorași doze se creează la animale diferite concentrații de antibiotic.

De asemenea, importanța acestui factor (particularitățile organismului speciilor) este arătată și în lucrările în care este expusă cercetarea distribuției esterilor benzilic și metilic ai penicilinei. Absența esterazei penicilinice în serul omului și a iepurilor face ca acești esteri ai penicilinei să fie contraindicați, deoarece ei își exercită acțiunea bacteriostatică numai în prezența acestui ferment. Prezența esterazei în serul șoarecilor, șobolanilor și cobailor determină activitatea chimico-terapeutică a acestor preparate.

Distribuția antibioticelor experimentate pe diferite animale de laborator arată că cu cît este mai mare animalul, cu atît se creează o concentrație mai mare a antibioticelor în serul sanguin și organe. Eliminarea preparatelor prin urină este mult mai mare la animalele mici.

Trebuie să ținem seama și de vîrsta obiectului de cercetat și în special de grupele marginale, copii și bătrîni.

În ceea ce privește factorul sex, în general distribuția antibioticelor nu diferă după sex, însă nivelul concentrației antibioticului în sînge depinde de țesutul în care se efectuează injecția.

La femei sînt posibile variații în distribuția antibioticelor, legate de acțiunea hormonală periodică a organismului.

În distribuția antibioticelor, un rol important revine influenței stării fiziologice a organismului. Astfel, în afecțiunile funcționale ale rinichilor, concentrația preparatelor în sînge și organe va fi crescută. Ficatul ia parte atît la eliminarea substanțelor medicamentoase din organism, cît și la degradarea lor cu ajutorul diferitelor mecanisme de dezintoxicare.

Influența stării funcționale a sistemului cardiovascular joacă un rol esențial în distribuția antibioticelor, deoarece acțiunea de resorbție a antibioticelor este legată de resorbția de la locul de administrare și transportarea lor ulterioară cu ajutorul sîngelui spre focarele de infecție.

În ceea ce privește starea sistemului nervos central, se remarcă o creștere a efectului terapeutic în tratamentul bolilor infecțioase, atunci cînd se aplică o chimioterapie asociată cu o somnoterapie prelungită.

Traiectul gastrointestinal își are importanța sa, deoarece el poate modifica viteza de resorbție a preparatelor. De asemenea funcțiile hormonale și vitaminice.

Diferiți factori externi care afectează starea funcțională a organismului pot provoca variații în distribuția antibioticelor, astfel: temperatura, leziuni provocate de radiații, boala de iradiație, diverse traumatisme, chiar dacă nu sînt însoțite de stări de șoc etc.

Acțiunea procesului infecțios asupra repartiției antibioticelor în sînge constituie problema principală, însă evaluarea acțiunii procesului infecțios se poate face numai atunci cînd se cunoaște perfect concentrația chimiopreparatelor la animalele sănătoase și la om, precum și variația lor sub acțiunea factorilor de mai sus. În stările infecțioase, precum și în stările patologice apropiate (intoxicații cu toxine bacteriene, alergii), se observă modificări monotipice în distribuția antibioticelor și în primul rînd prelungirea retenției lor în organism.

Necesitatea realizării securității la aplicarea tratamentelor cu antibiotice cere un control permanent asupra concentrației preparatelor în sînge, în special la bolnavii cu cazuri grave de boli infecțioase. Numai o cercetare minuțioasă a stării funcționale a organismului poate asigura elaborarea unei scheme terapeutice raționale la aplicarea preparatelor chimioterapeutice în clinică.

S. Apostolescu

ORSZÁGOS MUSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

TABLE OF CONTENTS

GENERAL REPORTS — Pag.

Viorica Mîndreci, S. Copolovici, Gh. Mincef, Ileana Popescu, Elena Enăchescu, Elena Diniu — New points of view in the preparation of eye-wash. 513

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

L. Fülöp, A. Blazsek — Complexometric determination of hypophosphites I. Complexometric titration of alkaline hypophosphites 525

V. Galea, Maria Arieşan, Georgeta Lupuţiu — Biochemical alterations in the liver of white rats under the influence of synthetic organic dyes, orange GGN and amaranth. . . 531

Lia Sommer, Leonie Mintzer, Georgeta Rîndaşu — The antimicrobial effect of **Herba Equiseti minoris** volatile oil extract . . . . , , 535

TECHNIQUE. THE RATIONALIZATION OF WORK

D. Ceauşescu — Rapid volumetric determination of SO_4 ion in drugs. 543

Irina Solomon-Ionescu, Maria Prodescu, Elena Cuciureanu — Contributions to the study of the quantitative determination of neostigmine bromides in tablets. 551

M. Madgearu, Maria Prodescu, Irina Solomon-Ionescu — Colorimetric determination of benzedrine sulphate in tablets 555

ORGANIZATION. THE HISTORY OF PHARMACY

T. Horvath, M. Ajtay — Problems regarding the organization of modern pharomacies . . 559

S. Izsak — The past und present history of pharmacy in the Rumanian, Peopl's Republic . 565

NOTES AND NEWS

BOOK REVIEWS

INHALTSANGABE

ALLGEMEINREFERATE — Seitt

Viorica Mîndreci, S. Copolovici, Gh. Mincef, Ileana Popescu, Elena Enăchescu, Elena Dincu — Neue Gesichtspunkte bei der Zubereitung der Augenwässer. 513

ORIGINALARBEITEN, EXPERIMENTELLE FORSCHUNGEN

I. Fülöp, A. Blasgek — Die Komplexometrische Bestimmung der Hypophosphite I. Die komplexometrische Titration der alkalischen Hypoprosphite 525

V. Galea, Maria Arieşan, Geurgeta Lupuţiu — Biochemische Veränderungen in der Leber der weissen Ratten unter dem Einfluss der organischen Syntbesefarbstoffe, Orange GGN und Amarant 531

Lia Sommer, Leonie Mintzer, Gerorgeta Rîndaşu — Die bakterienbekämpfende Wirkung des aus Herba Equiseti minoris extrahierten flüchtigen Öls. 535

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

D. Ceauşescu — Rasche volumetrische Bestimmung des SO_4-Ions in pharmazeutischen Formeln. . 543

I. Solomon-Ionescu, Maria Prodescu, Elena Cuciureanu — Zur mengenmässigen Bestimmung des Neostigninbromids in Tabletten 551

M. Madgeru, Maria Prodescu, Irina Solomon-Ionescu — Kolorimetrische Bestimmung des Benzedrinsulfats in Tabletten. 555

ORGANISATION, GESCHICHTE DER PHARMAZIE

T. Horvath, M. Ajtay — Organisationsfragen der modernan Apotheken 559

S. Izsak — Vergangene und gegenwärtige Geschichte des Apothekerwesens in der RVR . . 565

ANKÜNDIGUNGEN

BUCHBESPRECHUNGEN

FARMACIA Nr. 9/1962

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag.

Farm. **Viorica Mîndreci**, farm. **S. Copolovici**, farm. **Gh. Mincef**, farm. **Ileana Popescu**, farm. **Elena Enăchescu**, farm. **Elena Diniu** — Noi puncte de vedere la prepararea colirelor 513

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Farm. **L. Fülöp**, chim. **A. Blazsek** — Determinarea complexometrică a hipofosfiţilor I. Titrarea complexometrică a hipofosfiţilor alcalini 525

Prof. **V. Galea**, farm. **Maria Arieşan**, farm. **Georgeta Lupuţiu** — Modificări biochimice în ficatul şobolanilor albi sub influenţa coloranţilor organici de sinteză oranj G.G.N. şi amarant 531

Farm. **Lia Sommer, Leonie Mintzer, Georgeta Rîndaşu** — Acţiunea antimicrobiană a uleiului volatil extras din *Herba Equiseti minoris* 535

TEHNICĂ. RAŢIONALIZAREA MUNCII

D. Ceauşescu — Determinarea volumetrică rapidă a ionului SO_4^{--} în formele farmaceutice 543

Farm. **Irina Solomon-Ionescu**, chim. **Maria Prodescu**, farm. **Elena Cuciureanu** — Contribuţii la studiul determinării cantitative a bromurii de neostigmin din comprimate 551

Chim. **M. Madgearu**, chim. **Maria Prodescu**, farm. **Irina Solomon-Ionescu** — Dozarea colorimetrică a sulfatului de benzedrină din comprimate 555

ORGANIZARE. ISTORIA FARMACIEI

Farm. **T. Horváth, M. Ajtay** — Probleme de organizare a farmaciilor moderne 559

Dr. **S. Izsak** — Trecutul şi prezentul istoriei farmaciei în R.P.R. 565

ANUNŢURI

REFERATE

I. P. 2. c 3424

Lei 6

E 2159

R

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M. VASILESCU

10

Octombrie 1962

EDITURA MEDICALĂ

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Г. Мэрэшою, Е. Савопол — Таблетки с продлённым действием 577

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д. Г. Константинеску, Мария Ретезяну, Родика Оцеляну, Маргарета Константинеску, Мария Е. Григореску — Количественное опробование цитостатического действия алкилирующих медикаментов 587

В. Зотта, Маргарета Попеску, Ана Серпер, Жана Хочунг, Ана Гашмец — Исследования серии N-метилпиперазина. IV. Сложные эфиры β и γ - гидроксилалкилметилпиперазина 605

Е. Константинеску, Дойна Албулеску, Елена Болтэ, Корнелия Кирилэ, Мария Джорджеску, Феличия Николае, Ветурия Николеску — Исследование распределения сапонозидов в различных местных растениях из семейства *Scrophulariaceae* 613

ТЕХНИКА И РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Е. Савопол, Верона Ионикэ — К вопросу изучения экстрактивных растворов. Приготовление тинктур 619

В. Галя, Н. Преда, В. Стэнкулеску — Хроматографические данные о ретикулине 625

Ирина Соломон-Ионеску, Доминика Попеску, Мария Никола — Исследования по разработке метода дозирования препарата мепробамат 627

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

ARTICLES GÉNÉRAUX

Page

Gh. Mărăşoiu, E. Savopol — Tablettes à action retard 577

TRAVAUX ORIGINAUX, RECHERCHES EXPERIMENTALES

D. Gr. Constantinesco, Maria Retezeanu, Rodica Oţeleanu, Margareta Constantinesco, E. Grigoresco — Le test quantitatif de l'action cytostatique des médicaments alkylants . . . 587

V. Zotta, Margareta Popesco, Ana Serper, Jana Hociung, Ana Gaşmet — Recherches de la série N-méthyl de la pipérazine IV. Esters de la β— et γ —hydroxyalkylméthylpipérazine. . 605

E. Constantinesco, Doina AlLulesco, Elena Boltă, Cornelia Chirilă, Maria Georgesco, Felicia Nicolae, Veturia Nicolesco — L'étude de la répartition des saponosides dans diverses plantes indigènes appartenant à la famille Scrophulariaceae 613

TECHNIQUE ET RATIONALISATION DU TRAVAIL

E. Savopol, Verona Ionică — Contributions à l'étude des solutions extractives. Préparation des teintures 619

V. Galea, N. Preda, V. Stăncoulesco — Données chromatographiques sur la réticuline . . 625

Irina Solomon-Ionesco, Dominica Popesco, Maria Nicola — Recherches concernant l'établissement d'une méthode de dosage du produit méprobamate 627

REVUE

F A R M A C I A

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telefon 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 10 OCTOMBRIE 1962

ORSZÁGOS ... KÖNYVTÁR ... DOKUMENTÁCIÓS ... 1963

Tablete cu acțiune retard

Farm. **Gh. Mărășoiu**, dr. **E. Savopol**

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Alături de termenul „acțiunea retard" se întîlnesc în literatura de specialitate și alți termeni cum sînt: acțiune extinsă, susținută, prelungită; difuziune susținută, precalculată, prelungită, controlată, difuziune în timp etc.

Literatura de specialitate definește diferit acest tip de medicație, de exemplu: un medicament are acțiune prelungită, cînd „s-au luat măsuri adecvate de prelungire a duratei efectului terapeutic al substanței medicamentoase mai mult decît se realizează prin preparatele utilizate obișnuit în practica medico-farmaceutică" (34). Unii autori (6) precizînd condițiile unui preparat cu acțiune susținută arată că acestea „au un efect terapeutic prelungit prin difuzarea în primul rînd a dozei terapeutice și apoi prin difuzarea medicamentului, treptat și continuu, pe o perioadă lungă și că difuziunea susținută nu trebuie confundată cu dozele individuale administrate la intervale îndepărtate".

Se precizează că „un medicament administrat *per os* trebuie să aibă o asemenea formă, încît o singură doză să fie absorbită continuu pe o perioadă de timp mai mare, obținîndu-se în felul acesta un nivel uniform, optim, în țesuturi și evitîndu-se concentrații inutil de înalte, precum și depresiuni excesive" (1).

Aceste definiții condiționează ca relațiile dintre absorbție, eliminare și metabolism să fie binecunoscute, ceea ce nu este cazul în general.

Progresele terapeutice datorite cunoașterii proceselor fiziologice, a acțiunii medicamentelor ca: cinetica absorbției, localizarea în țesuturi, transformările metabolice și excreția, pe de o parte, și perfecționarea metodelor de control, a cantității de medicament absorbit de organism, pe de altă parte, au contribuit la rezolvarea rațională a problemei medicamentului cu acțiune prelungită.

Acest tip de medicamente trebuie să îndeplinească unele condiții și anume:

— să producă o instalare rapidă a acțiunii medicamentului, prin ridicarea concentrației acestuia în organism la nivelul terapeutic optim;

— să mențină această concentrație la un nivel constant prin difuzarea treptată și continuă de cantități de medicament pe măsura excreției sau consumării ;

— să reducă numărul dozelor administrate, evitîndu-se astfel fluctuațiile de concentrație cauzate de administrarea de doze divizate la intervale neraționale sau necontrolate.

Terapia continuă presupune difuzarea în primul rînd a dozei terapeutice, urmată de difuzarea treptată și continuă a dozei de întreținere, pe o perioadă de timp definită. Această terapie se aplică de exemplu în tratamentul bolii ulceroase, cînd sînt asociate medicamente antiacide, antispasmodice cu acțiune prelungită ; în tratamentul hipertensiunii prin administrarea de tranchilizante asociate cu ganglioplegice cu acțiune prelungită ; în parckinsonism, unde este realizată cu alcaloizi tropanici și antihistaminice retard ; în tratamentul obezității cu agenți anorexigeni (amfetamin retard) ; în tuse cronică la tuberculoși cu dihidrocodeinon retard și alte cazuri, cum ar fi sulfamidoterapia retard, vasodilatatoare retard, somnifere retard, antibiotice retard etc.

Terapia modernă recurge la asocierea în aceeași formă farmaceutică atît a medicamentului cu acțiune imediată, cît și a celui cu acțiune prelungită, prelucrate separat sau într-una și aceeași formă farmaceutică, în așa fel ca să asigure ambele cerințe.

În această privință se preconizează utilizarea de substanțe medicamentoase cu absorbție lentă prelucrate în forme farmaceutice obișnuit prescrise în practica medicală sau condiționarea medicamentelor uzuale în forme farmaceutice speciale cu cedare lentă.

Substanțe medicamentoase cu acțiune de durată

Studiile care se întreprind în această direcție urmăresc realizarea de produse de sinteză retard la elaborarea cărora se ține seama de ultimele progrese în domeniul fiziologiei normale și patologice. Astfel se cercetează crearea de produse cu absorbție lentă, produse cu acțiune dirijată către anumite țesuturi, unde să fie depozitate sau metabolizate selectiv, produse inhibitoare ale metabolismului prin blocarea de enzime specifice, produse cu excreție întîrziată.

Produse cu absorbție lentă

La sintetizarea acestor produse apare necesar ca să se țină seama de următorii factori fiziologici :

a) De existența unei bariere lipidice între sînge și lumenul gastro-intestinal, care interferează difuzarea formei ionizate lipofobe a medicamentelor, dar permite difuzarea medicamentelor liposolubile sau neionizate (8).

Absorbția unui medicament este dependentă de raportul dintre constanta de disociere acidă (p k a) a acestuia și pH mediului de absorbție. Dacă acestea sînt egale, disocierea are loc 50%, dar dacă între constanta de disociere și pH mediului este o diferență — de exemplu o unitate — substanța disociază doar 10%. Medicamentele acide sînt mai repede absorbite, dacă valoarea p k a este situată în jurul lui 3, iar la cele alcaline, dacă valoarea p k a nu trece de 8 (3).

b) De faptul că pH conţinutului stomacal variază de la 2 la 5 şi conţinutul duodenal de la 6 la 8 şi ca urmare absorbţia medicamentului va fi diferită dependent de aceste variaţii de pH.

Aşadar la sintetizarea unor produse medicamentoase viteza de absorbţie poate fi dirijată dacă se controlează liposolubilitatea şi gradul de disociere acidă în sensul că, aşa după cum s-a arătat, un produs este absorbit cu atît mai încet, cu cît are un p k a mai depărtat de pH zonei de absorbţie, sau dacă forma sa nedisociată este insolubilă în grăsimi.

c) De timpul de golire a conţinutului stomacal. Studii radiografice executate pe un număr mare de cazuri au demonstrat că 15% din tabletele drajefiate enteric se mai află în stomac după 9 ore şi că timpul de 4 ore trebuie luat ca bază de calcul în evaluarea unui produs de acest fel (5).

Produse dirijate către anumite ţesuturi

S-a constatat că modificarea hidrofilei moleculei unor substanţe permite acumularea în ţesuturi (în special în grăsimi) într-o concentraţie înaltă şi din acest mediu sînt apoi eliberate treptat obţinîndu-se o acţiune prelungită. Este cazul unor medicamente destinate profilaxiei malariei sau tratamentului peroral cu estrogeni (Clortrianisenul).

Pentru dirijarea unui medicament spre un anumit ţesut unde se urmăreşte ca să acţioneze, se recurge de exemplu la obţinerea de derivaţi stabili faţă de enzimele organismului, dar sensibili la enzimele specifice unor anumite ţesuturi, aşa cum ar fi cazul fosfatului de stilbestrol, care nu este metabolizat de fosfataza prostatică etc.

Pe acest principiu s-au obţinut derivaţi de fier cum este feritina care nu cedează ioni de fier în muşchi, în celulele limfatice sau în sînge, ci numai la nivelul celulelor reticuloendoteliale care o metabolizează într-o formă convenabilă şi utilizabilă. De asemenea, vitamina B_{12} legată într-o formă peptidică (dializată din culturile de *streptomices)*, rezistentă la enzimele din traiectul gastrointestinal, este utilizată numai la nivelul sistemului hemopoetic.

Produse inhibitoare ale metabolismului

Prelungirea acţiunii unui medicament poate fi realizată prin asocierea la medicamentul activ a unor substanţe care inhibează enzimele specifice şi ca efect are loc metabolizarea încetinită a acestora.

Aşa de exemplu: neostigmina, tetraetilpirofosfatul şi octaetilpirofosfatul se combină cu colinesteraza şi asociate acetilcolinei sau morfinei le prelungesc acţiunea; 3-dietil-aminoetildifenilpropilacetatul (SKF. 525 H), 2-4-diclor-6-fenilfenoxidietilamina şi n-izopropil-2-izonicotinil-hidrazida (iproniazidă, marsilidul) acţionează asupra enzimelor din miorozomii ficatului şi interferează cu metabolismul a numeroase medicamente (barbiturice, amfetamină, fenetidină, acetanilidă, amidopirină etc.) cărora le prelungesc acţiunea.

Produse de excreţie întîrziată

Prelungirea acţiunii medicamentelor se poate realiza şi prin încetinirea excreţiei, fie direct cu medicamentul respectiv, fie asociindu-l cu substanţe care acţionează la nivelul tuburilor renale; de exemplu; eliminarea întîr-

ziată a PAS, a penicilinei se poate realiza prin asociere cu caronamidă sau prebenicid, a salicilatului de sodiu cu ajutorul polivinilpirolidonei. În acest ultim caz, acțiunea întîrziată a fost explicată prin capacitatea macromoleculei polivinilpirolidonei de a se combina cu medicamentele care apoi, după administrare, sînt treptat difuzate. Fenomenul s-ar părea că este altul și anume polivinilpirolidona încetinește excreția renală, deoarece s-a obținut prelungirea efectului chiar cînd aceasta a fost administrată separat pe altă cale.

Forme farmaceutice speciale cu medicamente retard

Condiționarea medicamentelor uzuale în forme farmaceutice care cedează lent substanțele active constituie o altă cale pentru obținerea de produse cu acțiune retard.

Astăzi cele mai multe medicamente cu acțiune retard sînt prelucrate în tablete (singure sau asociate cu inhibitori), drajeuri, capsule gelatinoase, implante, tablete cu eroziune lentă, tablete de matriță plastică.

Tabletele și drajeurile cu acțiune retard se obțin, prin procedee tehnologice perfecționate, din substanțe medicamentoase uzuale sau din cele cu acțiune de durată, care, administrate în general *per os*, au un efect terapeutic prelungit și sînt destinate terapiei continue.

Preocuparea pentru prepararea de tablete care să cedeze principiul activ cu întîrziere este relativ nouă. De operațiile de granulare și comprimare propriu-zisă depinde dezagregarea tabletelor. Această dezagregare se produce mai rapid (după majoritatea farmacopeelor, în cel mult 15 minute) sau mai lent ajungînd pentru unele produse la 2 ore. Reglarea timpului de dezagregare se obține cu ajutorul dezagregaților hidrofili (amidon, ultraaminopectina, formaldehidcaseina = FAC) sau hidrofobi (stearații de aluminiu sau magneziu, acidul stearic, sau esteri ai lui cu propilenglicolul etc.) ; unele dintre aceste substanțe mai au și rol de lubrefiere, ele influențînd însă negativ dezagregarea și respectiv cedarea principiilor activi din tablete.

Modul de administrare a medicamentelor sub formă de tablete spre a obține o întîrziere a acțiunii medicamentelor este variat. Se pot administra simultan două tablete, din care una este acoperită cu o peliculă continuă de schellack sau colofoniu, ea dezagregîndu-se mai tîrziu, fapt care determină aceleași rezultate ca și cînd s-ar recurge la o administrare repetată, iar a doua tabletă, neacoperită, acționează la un scurt interval după administrare.

Acoperișul de schellack sau colofoniu prezintă o solubilitate mărită în lichidul intestinal, astfel încît prelungirea acțiunii este limitată de trecerea tabletei în intestin.

Un înveliș care să se dezagrege lent atît în lichidul gastric, cît și în cel intestinal se poate obține prin combinarea polimerilor cu grupări acide și fără de asemenea grupări, ca în exemplul de mai jos :

acid stearic 0,9 g
acid polimetacrilic 4,5 g
tetrahidrofurfuril oleat 0,9 g
acetat de polivinil 5,5 g

Actualmente s-au realizat tablete cu două straturi suprapuse, cel interior — sîmburele — acoperit cu o peliculă de schellack conține substanțe

cu doză de întreținere și cel exterior conține substanțe cu doză terapeutică. La administrare, stratul exterior se dezagregă imediat, iar sîmburele abia după 2—4 ore.

Prin acest mod de administrare nu se creează o acțiune prelungită, pentru motivul că lipsește continuitatea. Asemenea produse pot fi considerate doze multiple, ele înlocuind administrarea de doze la intervale definite.

Deoarece prin prelucrarea industrială a unor asemenea tablete nu se asigură încă o grosime uniformă a stratului de schellack sau de colofoniu, nici dezagregarea sîmburelui nu se face riguros în același interval de timp, astfel încît cedarea medicamentului se face la intervale neregulate. Din acest motiv este preferată administrarea de tablete preparate obișnuit de industrie, la ore fixate de medic.

Unele fabrici de aparatură industrială au realizat mașini de comprimat cu dispozitive care permit obținerea de tablete cu mai multe straturi. Nici acest tip de tablete nu dă rezultatele așteptate.

O rezolvare a acestei probleme o reprezintă prepararea de tablete din micrograpule drajefiate cu straturi de diferite grosimi (6). Obținerea lor se face plecînd de la cristale de zahăr care se acoperă cu cantități mici din medicamentul respectiv și se drajefiază în final cu un strat de material enterosolubil (colofoniu, schellack, acetoftalat de celuloză, polivinilacetoftalat, cauciuc etc.). Granulele, diferit colorate și prezentînd straturi enterice de diferite grosimi, sînt comprimate cu ajutorul unui amestec de pulberi active și aglutinante în doza necesară asigurării concentrației optime în sînge. Tableta se dezagregă repede și substanța aglutinantă cu principiul activ este absorbită, iar granulele sînt liberate în conținutul stomacal, unde se dispersează treptat. Continuitatea dezagregări este asigurată tocmai de lipsa de uniformitate a straturilor de drajefiere și a marelui număr de microgranule. Pentru ca în timpul comprimării să nu se producă sgîrierea stratului protector de pe granule, acestea sînt prelucrate în matrițe speciale protejate cu ceară.

Același efect se obține utilizînd capsule gelatinoase, în care se introduc granulele (spansule). Această formă farmaceutică foarte răspîndită are tendința să înlocuiască tabletele în terapia perorală.

Medicamentul și excipienții mai pot fi transformați în granulate cu un amestec de componente între care silicona, acidul stearic, uleiul de ricin etc. Granulele se comprimă în nuclei care se acoperă cu un amestec de întîrziere, peste care se aplică medicamentul activ suplimentar și se drajefiază cu zahăr. Amestecul de întîrziere în alt procedeu este granulat separat și apoi amestecat cu granulele cu principii activi în proporții variate. Granulele sînt colorate diferit, astfel că în final tabletele au aspect de mozaic (28). Unii autori (18) propun polivinilpirolidona ca ingredient în amestecul de întîrziere, alții (1) rășinile schimbătoare de ioni, dar acestea nu au aplicare generală, întrucît difuziunea medicamentului din rășini depinde de disponibilitatea ionilor.

Folosirea rășinilor schimbătoare de ioni la prelucrarea medicamentelor cu acțiune retard se bazează pe faptul că în fluidele digestive concentrația totală a ionilor se menține în limite restrînse, ceea ce face ca viteza de interschimb să fie constantă.

La prepararea medicamentului retard se obține „rășinați de medicament", cînd medicamentul bazic este fixat pe rășină acidă, sau „sarea de rășină", cînd medicamentul acid este fixat pe rășină bazică. Rășinatul de

medicament eliberează în stomac clorhidratul de medicament și rășinatul de sodiu.

Atît sarea de rășină, cît și rășinatul medicamentos, fiind insolubile în fluidele fiziologice, nu sînt influențate de acțiunea enzimelor și, la rîndul lor, nu influențează peristaltismul, astfel încît viteza reacțiilor de schimb este guvernată numai de legile normale, respectiv de concentrația ionilor disponibili.

Fenomenul de petrecere așadar la fel atît *in vivo*, cît și *in vitro*.

Unii autori au căutat să explice fenomenul de încetinire a acțiunii medicamentelor legate de rășinile schimbătoare de ioni și prin faptul că în intestin rășinatul de medicament se desface în clorhidratul de medicament și rășinatul de sodiu, blocînd astfel ionii de sodiu și ajungîndu-se la situația analogă procedeului clasic de prelungire a acțiunii medicamentelor, prin diminuarea cantității de sare din alimente.

În realitate fenomenul este mai complicat, rășina acidă, care ia naștere în această împrejurare, fixează ionii de potasiu pentru care are o mai mare afinitate. Rezultatul final este așadar epuizarea ionilor de potasiu și de aceasta trebuie să se țină seama în tratament.

S-au realizat tablete la care se produce o „eroziune lentă" și nu o dezagregare lentă. Ele se bazează pe constatarea că o pilulă dacă nu se dezagregă prin fragmentare, se erodează de la suprafață spre interior, făcîndu-se din ce în ce mai mică.

Într-un amestec de grăsimi cu punct de fuziune ridicat și ceruri cu greutate moleculară mare se dispersează substanța medicamentoasă, masa se granulează apoi în particule uniforme și se comprimă pentru a forma sîmburele central al tabletei. În jurul sîmburelui se comprimă apoi o granulație cu cedare imediată. După dezagregarea rapidă a părții exterioare, se produce eroziunea lentă și constantă a sîmburelui central.

S-au mai propus tablete din material plastic, inert fiziologic, conținînd sute de interstiții microscopice în care se infiltrează medicamentul. După ingerare, medicamentul este cedat din interstiții cu o viteză constantă timp de 8—10 ore, pînă cînd tableta epuizată trece în fecale.

O cedare mai rapidă în primele ore se poate obține printr-o concentrare mai mare a medicamentului în straturile superioare.

Controlul tabletelor cu acțiune retard

Tehnologia de preparare, precum și modul de acțiune diferit de cel al tabletelor clasice implică pentru acest tip de produse stabilirea de condiții de calitate diferite:

Pînă în prezent nu există un test standardizat pentru controlul *in vitro* al tabletelor retard, totuși unele propuneri pot fi luate în considerație.

În general, se propune utilizarea unui dispozitiv de agitare sau eluare prevăzut cu un grătar pentru separarea particulelor dezagregate, precum și fluide artificiale gastrice sau intestinale cu pH diferite.

Procedeele, diferite prin aparatura utilizată, concentrația și pH fluidelor de eluare se pot împărți în două grupe; metode care determină principiul activ în eluant și metode care determină reziduul sau principiul activ din reziduu.

Multe metode reprezintă doar modificări ale metodei din U.S.P.XV pentru tablete drajefiate enteric. Această metodă constă din utilizarea unui

aparat (Stoll—Gershberg) prevăzut cu un coș cu 6 comprimate și un grătar nr 10 care se mișcă ritmic în interiorul unui vas umplut cu soluție acidă sau alcalină. Tabletele sînt introduse în aceste compartimente și eluate în timpul prevăzut în monografia din farmacopee.

În 1955, Micciche (37) propune pentru granulele cu acțiune retard utilizarea aparatului din F.S.U.A.XV și consideră necesar ca granulele să reziste 4 ore în mediu acid și cel mult 6 ore în mediu alcalin.

Cooper (13) propune utilizarea aceluiași aparat, dar grătarul să fie înlocuit cu un altul cu nr. 40 (mai des) ; tabletele sînt eluate o oră în fluid gastric după care se schimbă lichidul și se continuă încă o oră tot în fluid gastric ; se schimbă apoi lichidul gastric cu lichid intestinal cu care se fac succesiv 9 eluări. Dozările se efectuează pe eluate separat.

Blythe (6) modifică coșul în sensul ca să cuprindă mai multe compartimente ; grătarul (nr. 10) nu este modificat. Fluidul gastric este folosit 1 oră și jumătate, iar cel intestinal 2 ore și jumătate. Determinările s-au făcut asupra reziduului la intervale de 1/2, 1 1/2, 2, 3 și 4 ore.

Altă metodă folosește ca eluant o soluție tampon la pH 6,4 iar determinările se fac la 1/4 ; 1,3 și 6 ore.

Suoder și Ellenbogen (46) propun o metodă mai complicată aplicabilă atît la granule (din capsule), cît și la tablete. Acestea sînt repartizate în flacoane care conțin fluid gastric și sînt rotite într-o baie de apă la 37°. Determinările se fac la o jumătate de oră și 1 oră și jumătate, trecîndu-se conținutul flacoanelor prin grătarul cu nr. 40. In reziduu se dozează principii activi. Restul de flacoane se scot din baie după 1 oră și jumătate, conținutul se trece prin grătarul cu nr. 40 și reziduul spălat cu apă se transferă în flacoane cu fluid intestinal artificial la 37° care se mențin 2,4 1/2 și 7 ore în baia de apă la 37° și se efectuează determinarea principiului activ din reziduul care nu a trecut prin grătarul nr. 40.

Metoda prezintă avantajul că determinările nu sînt jenate de prezența fluidelor utilizate la eluare, putîndu-se utiliza același mers de analiză, ca la probele martor, nesupusă dezagregării.

Blythe atrage atenția asupra faptului că fabricanții trebuie să indice condițiile de dezagregare pentru fiecare produs indicînd amănunțit intervalele test, fluidele etc.

Campbell și Theivagt (9) propune folosirea unui aparat cu un coș cu un singur compartiment și cu grătar nr. 30 pus în mișcare o oră în fluid gastric (200 ml). Acesta este analizat și înlocuit cu un amestec de fluid gastric și fluid intenstinal (părți egale), continuînd mișcarea și determinările în fluidul utilizat.

F. Willey propune modificarea pH eluanților în conformitate cu concluziile lui Borgström (7), care a urmărit dezagregarea produselor retard *in vivo*.

F. Willey (48) folosește ca vas de reacție un tub cilindric prevăzut deasupra orificiului de evacuare cu un filtru de sticlă sintetizată. Tubul are un orificiu lateral pentru recircularea eluantului într-un rezervor. Circularea este asigurată cu ajutorul unei pompe. Aparatul este menținut la 37° și se pretează la determinări pe granule (din capsule) și tablete retard.

Tabletele sînt așezate pe un strat de vată de sticlă în tub și se eluează timp de o oră cu 100 ml fluid gastric, după care se scot 50 ml spre analiză și se înlocuiesc cu 50 ml fluid intenstinal cu pH = 7,9—8,1 ; operația se repetă pe cîte 50 ml la fiecare oră (pînă la termenul indicat pe eticheta produsului).

Aparatul nu dă satisfacție, procedeul fiind complicat și incapabil la un control curent.

Studiile lui Willey (48), deși nu au dus la un procedeu fără reproș, au meritul de a fi sugerat pentru prima oară toleranțele admisibile pentru tabletele retard și factorii de care trebuie să se țină seama la fixarea limitelor.

El propune să se admită pentru tabletele echivalente la 2 doze unitare o difuziune în prima oră cuprinsă între 40 și 60%, restul urmînd să se difuzeze în timpul maxim indicat pe etichetă.

Pentru tabletele echivalente a 3 doze unice, propune ca limite în prima oră 25—40% ; între prima și a patra oră 50—80% și restul după a patra oră, dar înainte de expirarea timpului maxim indicat pe etichetă.

În prima categorie se încadrează atît tabletele cu acțiune susținută, cît și cele cu acțiune repetată.

Pentru medicamentele la care nu se specifică condițiile de difuzare, urmează a se ține seama de următorii factori : cantitatea maximă necesitată periodic pentru obținerea efectului terapeutic, cantitatea maximă care poate fi difuzată fără de efecte opuse sau neplăcute pentru bolnav și cantitatea totală difuzată pe o perioadă dată.

Aceste cantități variind de la produs la produs, o dată cu farmacologia medicamentului apare necesitatea de scheme de difuziune individuale care urmează a fi indicate de producător.

Se mai atrage atenția asupra faptului că determinările *in vitro* durînd peste 8 ore, perioada maximă de lucru pe zi, cercetările pentru stabilirea schemelor de difuziune s-au limitat la urmărirea acesteia numai 8 ore, trăgîndu-se concluzii din rezultatele obținute, pentru toată perioada de difuziune care uneori trece de 12 ore.

Pentru tabletele a căror difuziune lentă este asigurată cu ajutorul schimbătorilor de ioni, controlul *in vitro* prin procedeele indicate nu se pretează.

Chaudhry și Saunders (11) au studiat trei tehnici :

— metoda „cu tub închis" în care se utilizează trei tuburi conținînd cîte un comprimat și lichidul de eluat, agitate într-o baie de apă menținută la 25°, determinările făcîndu-se la 3 intervale diferite pe fiecare tub ;

— metoda „de înlocuire cu tub închis", care prevede înlocuirea periodică a eluantului prin filtrare, determinările făcîndu-se pe eluant pînă la epuizare ;

— metoda „băii continue", în care peste tabletele sau granulele așezate pe un filtru de sticlă sintetizată se trece un curent continuu de eluant la viteză controlată.

Ultimul procedeu este cel mai concludent, deoarece evită readsorbția principiului activ, pe rășina epuizată. El are dezavantajul că se lucrează cu cantități enorme de eluant (circa 75 litri) și ca atare nu este aplicabil la un control curent.

Eluanții utilizați au fost clorura de sodiu dizolvată în soluție de acid clorhidric decinormal sau bicarbonatul de sodiu decinormal.

Din cele arătate rezultă că problema testării *in vitro* a tabletelor cu acțiune întîrziată nu a fost rezolvată încă satisfăcător.

Situația nu este mai avansată la testarea clinică.

Pentru a ne da seama de dificultățile întîmpinate, vom cita propunerile lui Feinblatt și Ferguson (23) în această privință.

Ei au propus :

— filmarea subiectelor la fiecare 15 minute ;

— folosirea unor subiecți neînfometați ;

— utilizarea de trasori opacifianți (sulfat de bariu sau iodometansulfonat de sodiu) ;

— utilizarea de trasori radioactivi ;

— alegerea unor substane adecvate studiului (exemplu antihistaminicele nu se pretează, în schimb creatinina este indicată pentru acest tip de studii).

Diferiți alți autori (2, 4, 10, 12, 19, 20, 25, 29, 42, 45, 47, 50) au urmărit difuziunea *in vivo* la cîteva grupe de medicamente cum sînt : anorexigeni, antitusivi, antihistaminice, tranchilizante, vasodilatatoare, barbiturice etc.

Din rezultatele acestor studii care se referă la administrarea *per os* de tablete sau granule decurge o comportare foarte diferită a acestora în funcție de o serie de factori, între care cităm : accesibilitatea fiziologică, tehnicile de prelucrare, factorul subiectiv, timpul de administrare etc.

În ce privește corelarea între testul *in vivo* și cel *in vitro*, aceasta a fost confirmată de mai mulți autori utilizînd metode diferite, între care cea mai concludentă este cea obținută cu metoda „firului" propusă de Gruber (26). El a făcut pe bolnavi să înghită drajeuri de eritromicină legate pe fire, examinîndu-le la intervale prin tragerea afară ; firele aveau 50 și respectiv 75 cm lungime, suficiente pentru a menține drajeul în stomac sau în intestin. Controlul a fost dublat de o verificare cu raze X și măsurarea concentrației în ser la 2, 4, 6 și 8 ore.

Un alt factor important de care trebuie să se țină seama este calcularea dozei utile în preparatele retard pentru a se menține nivelul terapeutic al preparatului pe toată perioada. Nelson (40) dă următoarea formulă care exprimă cantitatea de principiu activ (A), necesară pentru a asigura menținerea efectului terapeutic obținut printr-o doză obișnuită (D), un timp determinat (h) exprimat în ore. El ține seama în formulă și de perioada de înjumătățire biologică a principiului activ (T 1/2).

$$A = \frac{C693\ Dh}{T\ 1/2}$$

Concluzii

Dezvoltarea terapiei cu produse retard a dat avînt deosebit studiilor privind sintetizarea de noi produși, prelucrarea de noi forme farmaceutice, studierea fiziologiei normale și patologice a traiectului gastrointestinal, precum și testarea *in vitro* și *in vivo* a difuziunii medicamentelor retard.

Prelucrarea noilor forme retard și studiile difuzării *in vitro* au dat tehnicii farmaceutice un avînt nemaiîntîlnit.

Deși formele parenterale retard sînt cunoscute de 20 de ani, iar cele *per os* de 5—6 ani, terapeutica noastră nu a trecut pe un plan mai mare la utilizarea lor, ceea ce a făcut ca în fabricile noastre de medicamente să nu se observe preocuparea de produse cu acțiune prelungită.

Considerăm că acest capitol al terapiei *per os* cu medicamente retard face parte din preocupările pentru introducerea tehnicii noi în terapeutica noastră și o datorie a corpului de specialiști în domeniul medicamentului este de a pune în fapt, prevederile referitoare la îmbunătățirea stării de sănătate a populației incluse în documentele Congresului al III-lea al P.M.R.

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAHAMS și LINNELL — *Lancet,* 1957, nr. 2, p. 1 317.
2. ADAMS și PERRY — *J. Amer. med. Ass.,* 1958, nr. 167, p. 1 207.
3. ALBERT — *Pharmacol. Rev.,* 1952, nr. 4, p. 136.
4. BANAITIS S. N. — *Vo.-med. Ž.,* 1951, nr. 8, p. 14.
5. BEST și TAYLOR — The Physiological Basis of Medical Practica Baltimore, 1955.
6. BLYTHE — *Drug. Stand.,* 1958, nr. 26, p. 1.
7. BORGSTRÖM cit. de J. LAZARUS și J. COOPER — *J. Pharm. (Lond.),* 1959, nr. 5, p. 257—290.
8. BRODIE și HOGBEN — *J. Pharm. (Lond.),* 1957, nr. 9, p. 345.
9. CAMPBELL și THEIVAGT — *Drug. Stand.,* 1958, nr. 26, p. 73.
10. CHAPMAN, CRISTAFIO și CAMPBELL — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.,* 1956, nr. 45, p. 374.
11. CHAUDHRY și SAUNDERS — *J. Pharm. (Lond.),* 1956, nr. 8, p. 975.
12. CLUSKAIA B. A., BOKUNEAEVA N. I. — Antibiotiki i ih kliniceskoe primenenia, 1954, p. 157.
13. COOPER — *Drug. Cosm. Ind.,* 1957, nr. 81, p. 312.
14. DANULOV I. V., ROVNOV AS. — *Vo.-med. Ž.,* 1951, nr. 8, p, 22.
15. DASCEVICI I. O. — *Antibiotiki,* 1953, p. 91.
16. DOLININ V. A. — *Vo.-med. Ž.,* 1953, nr. 9, p. 21.
17. DRAGSTEDT — *J. Amer. med. Ass.,* 1958, nr. 168, p. 1 652.
18. DUREL — *J. Prat.,* 1948, vol. 62, nr. 273, p. 88.
19. EMDICOTT și KIRCHMEYER — *Drug. Stand.,* 1956, nr. 24, p. 193.
20. ERMOLEAEVA Z. V. — *Novosti medițini,* M. 1952, vol. 25, p. 39.
21. ERMOLEAEVA și GRUSCENKO ED. — *Antibiotiki,* M. 1950, nr. 5, p. 20.
22. ETTORE IL. — *Farmaco,* Ed. sci., 1957, nr. 12, p. 57.
23. FEINBLATT și FERGUSON – *J. Med.,* 1957, nr. 256, p. 331.
24. GOLSMID K. L., DATKOVSKII B. M. — *Trudî Permskobo Med. un.ta,* 1948, vol. 23, p. 235.
25. GROZDOV D. M. — *Klin. Med.* (Mosk.), 1951, vol. 1, p. 13.
26. GRUBER RIDOLFO și FOSICK — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.,* 1958, nr. 47, p. 862—867.
27. HARPER — *J. Med. a Pharm. Chem.,* 1959, nr. 5, p. 467.
28. HERMELIN — *U. S. Patent,* 1956, vol. 2, nr. 736, p. 682.
29. IMUR V. A. — Mat. 17-oi Konf. Reazansk med., 1956, p. 73.
30. KLINKOVSTEIN — *Sovetsk. Med.,* 1938, nr. 4, p. 5.
31. KUDRIN A. N. — *Farmakol. i Toksikol.* 1951, nr. 3, p. 53.
32. KUSLIK M. I. — Tezî dokl. Leningradskoi naucinoi Konf., 1957, p. 66.
33. KUZIN N. N., PETROV E. M. — *Vo.-med. Ž.,* 1952, nr. 4, p. 22.
34. LANG — *Schweiz. Apoth.-Ztg.,* 1958, nr. 96, p. 773.
35. LAVRIK V. A. — Voprosî ghematologhii perelivania krovi, 1956, p. 156.
36. LAZARUS, COOPER — *J. Pharm. (Lond.),* 1959, vol. 5, nr. 257, p. 290.
37. MICCICHE — *Bull. Chim. Farm.,* 1955, nr. 94, p. 485.
38. MODELL — *J. Amer. med. Ass.,* 1958, nr. 167, p. 2 190.
39. MURATOV S. N. — *Sovetsk. Med. (Mosk.),* 1959, nr. 2, p. 117.
40. NELSON EINO, SCHALDEMOSE INGE — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.,* 1959, nr. 48, p. 489—95.
41. NOSOVITKAIA S. S., SAFULIN R. M. — *Med. Prom. S.S.S.R.,* 1960, p. 8.
42. OBCINIKOV N. M. — *Vestnik venerol. și dermatol.* 1952, nr. 6, p. 29.
43. ORLOV T. K. — *Akus. i Ginek.,* 1956, nr. 1, p. 69.
44. RUFANOV U. G. — *Klin. Med. (Mosk.),* 1951, nr. 6, p. 32.
45. SCHWAB OSSERMAN și TETHER — *J. Amer. med. Ass.,* 1957, nr. 165, p. 671.
46. SOUDER și ELLENBOGEN — *Drug. Stand.,* 1958, nr. 26, p. 77.
47. VASILEVSKII I. M. — *Vo.-med. Ž.,* 1955, nr. 6, p. 29.
48. WILLEY — Ut. de 1. Lazarus și J. Cooper., *J. Pharm. (Lond.),* 1959, vol. 5, nr. 257, p. 290.
49. WILLSON — *Pharm. J.,* 1959, nr. 10, p. 191.
50. WRUBLE — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.,* 1935, nr. 24, p. 1 074.

Articol intrat în redacție la 21.VII.1962.

Indicele de clasificare: 615—014.1:615—033

FARMACIA
vol. X, nr. 10/1962

Testarea cantitativă a activității citostatice a medicamentelor alkilante

Dr. D. Gr. Constantinescu, farm. Maria Retezeanu, farm. Rodica Oțeleanu, dr. Margareta Constantinescu, E. Grigorescu

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Citostaticele alkilante sau substanțele radiomimetice formează o grupă de medicamente cu largă întrebuințare în tratamentul cancerului și leucemiilor (1, 2). După cum se știe, ele își datorează activitatea antitumorală prezenței în molecula lor a unor grupări active, denumite grupări citotoxice sau citostatice, dintre care amintim ca mai importante din punct de vedere terapeutic :

— *gruparea β-cloretil* legată fie la un atom de oxigen, la un atom de sulf, fie în special la un atom de azot ;
— *gruparea etileniminică ;*
— *gruparea metilsulfonică.*

Studiile farmacologice au stabilit că activitatea citotoxică a unei substanțe alkilante este condiționată de prezența a cel puțin două grupări active în molecula ei, fapt care de altfel justifică denumirea de substanțe bifuncționale care se mai dă agenților alkilanți (3, 4, 5).

Cercetîndu-se mecanismul de acțiune a citostaticelor alkilante asupra țesuturilor animale sănătoase și canceroase, cît și asupra celulelor izolate, s-a putut preciza că aceste substanțe blochează grupările funcționale ale acizilor nucleici, ale proteinelor și, în special, ale enzimelor, iar leziunile biochimice produse au ca urmare alterarea figurilor mitotice. Examenul citologic arată că aceste alterări se caracterizează prin fragmentarea cromozomilor, apariția de punți anafazice, prelungirea mitozelor, pulverizarea și dispariția nucleilor (pl. I., fig. 14, 15) (6, 7).

Atît datele citologice, cît și rezultatele dozărilor de acizi nucleici demonstrează că agenții alkilanți inhibează sinteza acidului dezoxiribonucleic (ADN), fără a influența pe aceea a acidului ribonucleic (ARN) (8).

Deși chimioterapia antineoplazică face pe zi ce trece progrese tot mai importante, totuși testarea rapidă a activității lor citotoxice este o problemă încă nerezolvată. Este de ajuns să amintim că înseși cele două metode, folosite frecvent în acest scop, bazate una pe proprietatea citostaticelor de a diminua tumorile grefate pe animale, iar alta pe efectul lor inhibitor asupra creșterii celulelor canceroase izolate, nu sînt cele mai corespunzătoare, deoarece sînt greoaie, de lungă durată și costisitoare (9), iar rezultatele sînt de cele mai multe ori influențate de numeroși factori (10).

Ţinem să subliniem că în ultimii ani s-au mai elaborat şi propus numeroase procedee de testat activitatea citostaticelor (11), „însă unele dintre aceste încercări, deşi prezintă perspective deosebite, nici una nu a putut fi introdusă în practica curentă" (2).

Diverşi cercetători, urmărind pe cariokineza vegetală acţiunea citostaticelor alkilante, au observat că ele au mai mult o acţiune mitodepresivă (dispariţia progresivă a mitozelor) şi în mai mică măsură provoacă alterarea figurilor mitotice, efecte care apar pentru fiecare substanţă în zone de concentraţii destul de largi (12, 13).

Cu toate acestea, noi am considerat că tot celula vegetală constituie reactivul cel mai bun pentru testat şi controlat acivitatea citotoxică a acestui grup de medicamente.

Consideraţia noastră se bazează pe faptul că, încă de la începuturile sale, chimioterapia antitumorală foloseşte organele de plante şi în special rădăcinile, pentru testat activitatea diverşilor produşi de sinteză, fie din seria azotiperitei, fie din seria etileniminei şi metilsulfonelor (14, 15, 16). De asemenea, numeroşi cercetători socotesc celula vegetală ca un reactiv de calitate superioară pentru studiul modalităţilor de acţiune a diverselor substanţe medicamentoase asupra cariokinezei, deoarece ea permite atît o observaţie citologică cu mult mai precisă decît celula animală, cît şi efectuarea de experienţe multiple care practic sînt imposibile pe animal (13). Rămînea însă să se găsească o posibilitate de a face celula vegetală tot atît de sensibilă la acţiunea citostaticelor alkilante, ca şi celula animală.

Într-adevăr, cercetările noastre ne-au arătat că alcaloizii purinici şi în special cafeina, în concentraţii mici, sensibilizează mitoza vegetală la acţiunea agenţilor alkilanţi, lucru care nu se întîmplă cu citostaticele din grupa antimitoticelor şi antimetaboliţilor (17, 18). În aceste condiţii, agenţii alkilanţi, indiferent de natura chimică a grupării lor active, provoacă în celulele vegetale, pe cale de diviziune mitotică, aceleaşi alterări ale figurilor kinetice, ca şi în celula animală. Noi am constatat de asemenea că folosind o soluţie milimolară de cafeină, cantitatea cea mai mică de citostatic alkilant care trebuie adăugată acestei soluţii, pentru a provoca alterarea figurilor mitotice din meristemele radiculare de grîu, variază de la citostatic la citostatic. Ţinem să precizăm că citostaticele respective, în concentraţiile de mai sus şi în absenţa cafeinei, au numai un slab efect mitodepresiv, însoţit de rare fragmentări de cromozomi.

Toate aceste date ne-au permis să punem la punct o metodă fitobiologică de testat activitatea citotoxică a agenţilor alkilanţi (19), iar în lucrarea de faţă redăm rezultatele cercetărilor noastre în legătură cu aplicarea acestei metode la testarea activităţii citotoxice a unor produşi antineoplazici din seria azotiperitei şi etileniminei, folosiţi în mod curent în terapeutică.

CERCETĂRI PERSONALE

1. *Metoda şi tehnica de lucru*

1. *Principiul metodei* folosite de noi se bazează pe determinarea celei mai mici cantităţi de citostatic, care, dizolvată în 100 ml soluţie milimolară de cafeină, este capabilă să provoace după 24 de ore de acţiune, la temperatura de 25 $\pm$ 1°, alterarea tuturor mitozelor din meristemele radiculare ale kariopselor de grîu introduse în această soluţie. Alterările produse

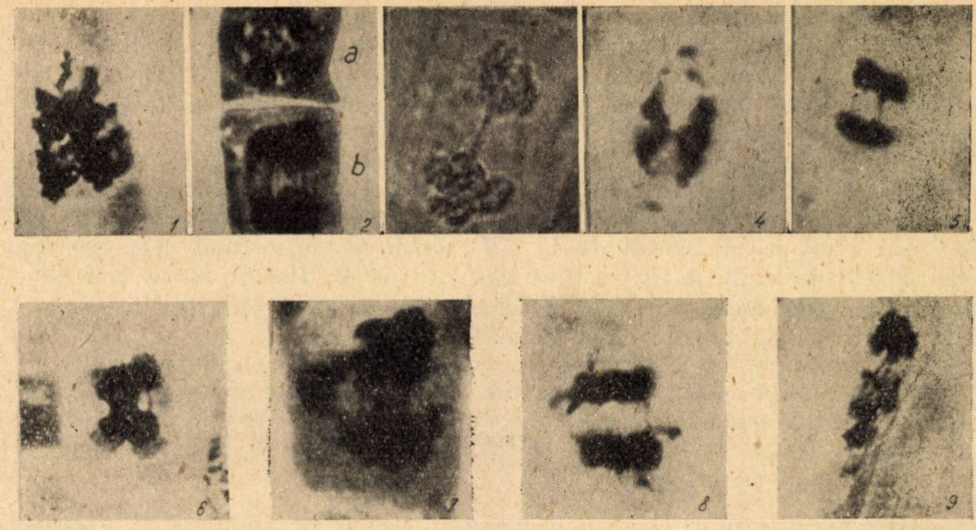


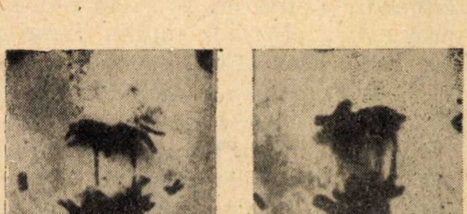
Fig. 1—9. — Celule de meristeme radiculare de grîu, după 24 de ore de tratare cu agenţi alkilanţi (în concentraţii minime active) dizolvaţi în soluţii milimolare de cafeină. Aspecte diverse ale alterării figurilor mitotice:

1 — (Bayer E. 39 solubile): metafază cu cromozomii fragmentaţi; *2* — (Sarkolizină): *a* — sfîrşit de profază cu cromatidele fragmentate; *b* — punţi anafazice şi fragment acentric de cromatidă; *3* — (Mitomycina C): punte anafazică şi cromozomi fragmentaţi: *4* — (TEM): punte anafazică şi fragmente acentrice de cromatide; *5* — (Degranol): punte anafazică; *6* — (Dopan): punte anafazică; *7* — (Bayer E. 39 solubile): punţi anafazice şi fragmente de cromatide acentrice cu tendinţa de a se prinde în masă; *Fig. 8* — (Nitromin): fragmente acentrice de cromozomi; *9* — (TIOTEPA): cromatină dispusă în numeroase blocuri în interiorul corpului celular.

Fig. 10—13. — Celule de meristeme radiculare de grîu după 24 de ore de tratament cu soluţii apoase numai de agenţi alkilanţi (în concentraţii minime active):

10 — (Bayer E. 39 solubile): metafază normală; *11* — (Dopan): anafază normală; *12* — (Sarkolizină): anafază fără punte cu fragmente acentrice de cromatide; *13* — (TEM): metafază normală.

Fig. 14. — Celulă din carcinomul Walker de şobolan după 24 de ore de iradiere cu raze X (300 r). Apariţia punţilor anafazice, la dreapta şi stînga fragmente acentrice de cromatide (din Bolyand, 46).
Fig. 15. — Celulă din carcinomul Walker de şobolan după 24 de ore de iradiere cu kariolizină (metil-bis(β-cloretilamina). Apariţia punţilor anafazice (din Boyland, 46).



trebuie să se caracterizeze prin: prelungirea mitozelor, fragmentarea cromozomilor, apariția de punți anafazice, formarea de blocuri de dimensiuni variabile, de cromatină și chiar de micronuclei (pl. I, fig. 1, 9). Noi am denumit această concentrație prin termenul de CM_A (*concentratio minima activa*).

2. *Tehnica de lucru.* a) Germinarea kariopselor de grîu. Se iau boabe de grîu (*Triticum vulgare* Vill.) cu origina certă și se lasă să se îmbibe cu apă timp de 24 de ore, apoi se pun la germinat, la temperatura de 25 $\pm$ 1°, în cutii Petri cu diametrul de 15—25 cm și al căror fund este acoperit cu rondele de hîrtie de filtru umectată cu apă de fîntînă fiartă și răcită. Kariopsele sînt apte pentru a fi folosite atunci cînd rădăcina lor principală a atins lungimea de circa 1 cm.

3. *Determinarea concentrației minime active* (CM_A). Se iau 11 cutii Petri înalte de 4—5 cm, cu diametrul de 10 cm și se numerotează de la 1 la 11; se pipetează în fiecare cutie Petri volumele de soluție de citostatic, de soluție de cafeină 0,0424% (M/500) și de apă de fîntînă fiartă și răcită prevăzute în tabelul I.

Tabelul I

Prepararea diluțiilor

Nr. cutie Petri	Soluție citostatic (ml)	Soluție cafeină M/500 (ml)	Apă (ml)	Volumul total de lichid din cutie (ml)
I	1,00	7,5	6,50	15
II	2,00	7,5	5,50	15
III	3,00	7,5	4,50	15
IV	3,25	7,5	4,25	15
V	3,50	7,5	4,00	15
VI	3,75	7,5	3,75	15
VII	4,00	7,5	3,50	15
VIII	4,25	7,5	3,25	15
IX	4,50	7,5	3,00	15
X	4,75	7,5	2,75	15
XI	5,00	7,5	2,50	15

În fiecare cutie Petri se introduc cîte 10 kariopse de grîu germinate și se păstrează timp de 24 de ore la termostat la 25 $\pm$ 1°. După scurgerea acestui timp se scot cutiile Petri din termostat și se examinează modificările figurilor mitotice produse de citostatic în rădăcinile principale ale boabelor de grîu.

Examenul microscopic se face începînd cu diluția cea mai mare de citostatic (cutia nr. 1) și se notează cutia Petri în care se observă pentru prima dată alterarea tuturor figurilor mitotice la cel puțin 80% din vîrfurile radicelelor examinate.

4. *Pregătirea preparatelor microscopice.* Se scot la întîmplare din cutia Petri 5 kariopse de grîu, se așează pe o bucată de hîrtie de filtru și se secționează la fiecare vîrful rădăcinii principale la o distanță de 3 mm. Se așează vîrfurile de rădăcini secționate pe o lamă de microscop, pe două rînduri, se acoperă cu o lamelă de sticlă și se presează pînă la strivire apăsînd cu degetul perpendicular pe lamelă. Se înclină ușor lama și cu ajutorul unei pipete de sticlă, fin efilată, se toarnă soluția de carmin

acetic [1] pînă cînd colorantul a pătruns în strat uniform, sub lamelă. Se încălzește lama cu băgare de seamă, la o flacără mică, pînă cînd lichidul intră în fierbere; la nevoie se mai pipetează din soluția de carmin acetic, astfel ca vîrfurile de rădăcini să fie mereu în colorant și se repetă de 2—3 ori operația de încălzire. După răcire, se examinează la microscop fiecare vîrf de rădăcină, la imersie în glicerină, iar rezultatele sînt considerate satisfăcătoare, cînd cel puțin 4 vîrfuri din cele 5 examinate au răspuns pozitiv. Se repetă operația și pe restul de 5 kariopse rămase în cutia Petri; dacă nici de data aceasta cel puțin 4 din cele 5 vîrfuri de rădăcini examinate nu prezintă alterarea tuturor figurilor mitotice, ci un amestec de figuri alterate și nealterate, se trece la examinarea rădăcinilor principale din cutia Petri imediat următoare.

5. *Stabilirea* CM_A se face cu ajutorul formulei

$$CM_A = c \times 6{,}666$$

în care c = cantitatea de citostatic din cutia Petri corespunzătoare celei mai mari diluții în care s-au produs alterările tuturor figurilor mitotice.

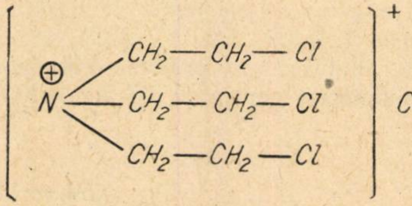
REZULTATE

Citostaticele studiate de noi, afară de Mitomycina C, fac parte din seria azotiperitei și etileniminei.

A. *Citostaticele din seria azotiperitei*

Din această categorie am cercetat:

1. *Clorhidratul de* β β′ β″ — *tricloretil amina sau Sinalost*[R] (clorhidrat de tri-(β-cloretil)amina), azotiperita sau HN_3 este primul produs din această serie care a fost întrebuințat în tratamentul unor forme de cancer și leucemie.



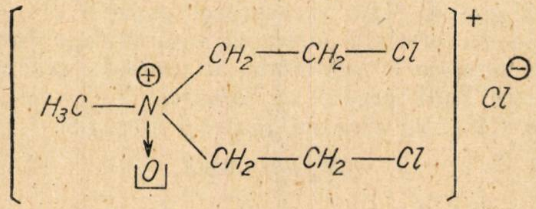
Sinalost

Pentru cercetările noastre am folosit un produs al casei Nordmark-Werke-Hamburg, care se găsește în stare uscată în fiole, fiecare fiolă conținînd 5 mg substanță activă și 14 mg acid citric, care se dizolvă în momentul întrebuințării.

---

[1] Soluția de carmin acetic se prepară astfel: într-un flacon Erlenmeyer de 200 ml capacitate se toarnă 45 ml acid acetic p.a. și 55 ml apă distilată, apoi se introduc 5 g carmin acetic pur Grübler sau Nacarat. Se adaptează flaconului un refrigerent ascendent, se așează pe o sită de asbest și se lasă să fiarbă timp de 3—60 minute la o flacără mică; după răcire se filtrează prin hîrtie de filtru, iar lichidul obținut se păstrează în sticle mici cu dop picător (20).

2. *Clorhidratul de metil-bis (β-cloretil) amino-N-oxid sau Nitromin* (Mitomen[R]). Introducerea în terapeutică a acestui medicament se datorează lui *Ishidate* și *Yoshida* (21) care, căutînd să diminueze toxicitatea azotiperitei, au constatat că oxizii acestei substanțe, fără a-și pierde activitatea anticancerigenă, prezintă o toxicitate mult mai scăzută decît azotiperita. Aceste date au condus la sinteza și introducerea în terapeutică a Nitrominului.

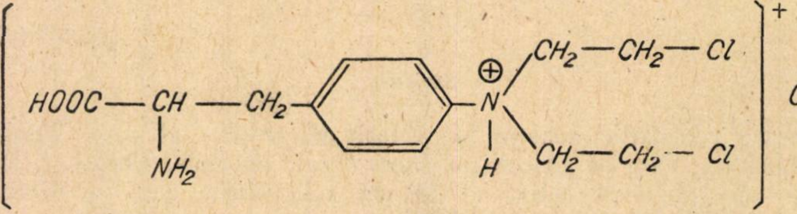


Nitromin

Produsul nitromin, fabricat de industria farmaceutică Yoshitomi din Osaka-Japonia, experimentat de noi, se prezintă în fiole, fiecare fiolă conținînd 50 mg substanță activă care se dizolvă în momentul întrebuințării.

3. *Clorhidratul de N, N bis (β-cloretil) p.aminofenil-alanina sau Sarkolizina.* Faptul că fenilalanina joacă un rol important în sinteza substanțelor proteice celulare, cît și faptul că în țesuturile neoplazice metabolismul protidic este foarte accentuat, a sugerat lui Larionov (1, 22, 23) Bergel și Stock (24), ideea de a introduce în molecula acestui aminoacid gruparea citotoxică bis (β-cloretil)-aminică cu scopul de a favoriza transportul electiv al moleculei active către țesuturile tumorale. Larionov și colaboratorii, (22) plecînd de la dL fenilalanina, au preparat și introdus în terapeutica antitumorală produsul cunoscut sub denumirea de Sarkolizină, iar Bergel și Stock produsul obținut din 1-fenilalanină denumit C.B. 3 025 sau Melfalan.

Pentru cercetările noastre ne-am servit de Sarkolizina [1] substanță care figurează în Farmacopeea U.R.S.S. Ed. IX (25), cît și de comprimate de Sarkolizină produse de „Fabrica de produse chimico-farmaceutice nr. 1" din Moscova, fiecare comprimat conținînd 10 mg substanță activă.

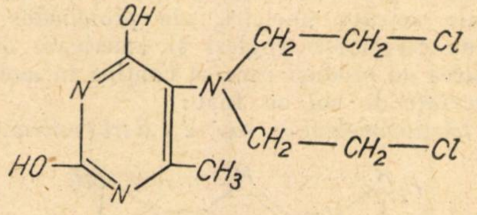


Sarkolizina

4. *6-metil-bis-(β-cloretil)-amino-uracil sau Dopan*[R]. Tot lui Larionov și colaboratorilor lui (26) le revine meritul de a fi introdus în terapeutica

[1] Mulțumim și pe această cale prof. Larionov pentru amabilitatea avută de a ne pune la dispoziție substanța necesară acestor cercetări.

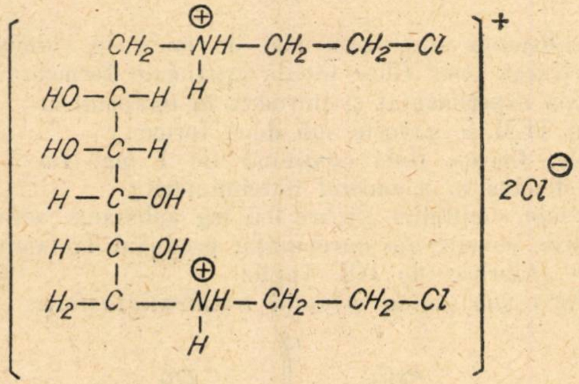
antitumorală și acest preparat, în care, după cum se observă, suportul grupării active este constituit dintr-o combinație chimică cu rol important în constituția acizilor nucleici.



Dopan

Preparatul se prezintă sub formă de comprimate, fiecare conținînd 2 mg substanță activă și este produs tot de „Fabrica de produse chimico-farmaceutice nr. 1" din Moscova.

5. *Biclorhidratul de 1,6-bis(β-cloretil)-amino-1,6-dezoximanita sau B.C.M. sau Degranol*[R] *(Chinoin).*



Degranol

Am amintit la început că acțiunea citotoxică a agenților alkilanți este condiționată de prezența a cel puțin două grupări active în molecula lor. Bourchenal și Riley (27) au arătat că în cazul derivaților azotiperitei acțiunea lor citotoxică nu dispare dacă cele două funcții β-cloretil sînt legate la atomi de azot diferiți. Goldacre (28) a confirmat acest fapt în cazul bis-(β-cloretil)-1,4-piperazina și N,N'-bis-(β-cloretil)-N,N'-dietilen diamina.

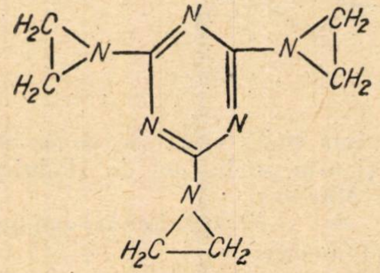
Produsul Degranol, sintetizat de Vargha (28) și introdus în terapeutică de Kellner, Nemeth și Sellei (29), dovedește că prin prezența celor două funcții β-cloretil legate la atomi de azot diferiți din molecula manitolului se poate obține un medicament cu toxicitate redusă, cu activitate citostatică mare și stabilitate în soluție apoasă. Produsul Degranol se găsește în fiole, fiecare fiolă conținînd 50 mg substanță uscată, care se dizolvă în momentul întrebuințării.

B. *Citostatice din seria etileniminei*

Imediat ce Gilman şi Philips (1946) (31) au emis ipoteza că activitatea citotoxică a derivaţilor azotiperitei se datoreşte formării ionilor de etilenimoniu, prin care se blochează grupările funcţionale (NH_2, -SH, -COOH, $-PO_3H_2$) ale acizilor nucleici, ale proteinelor şi în special ale enzimelor, o serie de cercetători englezi şi americani au trecut la experimentarea şi sintetizarea de produşi care să conţină în molecula lor acest ion.

Produsele cercetate de noi au fost:

1. *TEM sau trietilenmelanina sau 2,4,6-tri-(etilenimina) 1,3,5-triazina*



TEM

Această substanţă sintetizată mai de mult de chimiştii germani şi folosită în fabricarea unor fibre textile artificiale formează primul produs din această grupă experimentat şi introdus în terapeutică.

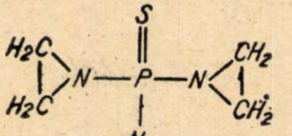
Preparatul TEM se găseşte sub două forme:

— în fiole, fiecare fiolă conţinînd fie 1 mg, fie 5 mg substanţă activă, care se dizolvă în momentul întrebuinţării;

— în capsule, conţinînd fiecare 0,5 mg substanţă activă.

În cercetările noastre am întrebuinţat produsul Tretamine (TEM) fiole a 5 mg fiecare, fabricat de ICI Anglia.

2. *TIOTEPA sau amida acidului trietilentiofosforic.*

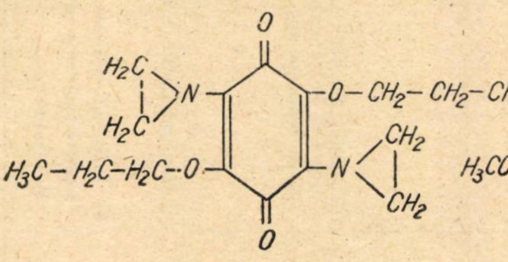


TIOTEPA

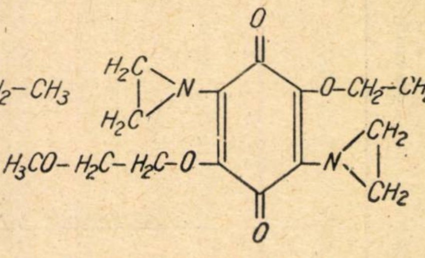
Natura fosforată a produsului TIOTEPA, citostatic sintetizat de chimiştii americani, la fel ca şi TEPA, se datorează dorinţei cercetătorilor de a imprima derivaţilor etileniminici un „tropism“ pentru moleculele fosforate ale celulei canceroase şi în special pentru acizii nucleici, în scopul de a disocia activitatea anticancerigenă a etileniminelor de acţiunea lor depresivă asupra măduvei osoase.

TIOTEPA, produsul experimentat de noi a provenit de la casa SIMES-Milano şi se prezintă în fiole, fiecare conţinînd 100 mg substanţă activă, care se dizolvă în ser fiziologic în momentul întrebuinţării.

3. *Bayer E.39* și *Bayer E.39 solubile (A 139)*. După cum se poate observa din formulele de mai jos, aceste produse sînt derivați dietileniminici ai p.benzochinonei 1,4 sintetizați de Petersen, Gauss și Urbschat (32)



Bayer E. 39



Bayer E. 39 solubile

și experimentați de Domagk (33) în laboratoarele de la Leverkusen cu scopul de a asocia proprietățile antimitotice ale grupărilor etileniminice cu acelea ale funcției kinonice deja cunoscute (34).

Bayer E.39 este o substanță practic insolubilă în apă rece, dar solubilă în uleiuri grase, metanol, eter etc. Se administrează sub formă de capsule gelatinoase, fiecare capsulă conținînd :

Bayer E.39	5 mg
Oleum Sesami . . .	275 mg

Bayer E.39 solubile (A 139) este o substanță hidrosolubilă. Ea se găsește înfiolată, fiecare fiolă conținînd 10 mg produs uscat, care se dizolvă în momentul întrebuințării.

C. *Antibiotice cu acțiune citotoxică asemănătoare cu a agenților alkilanți*

Mitomycina C, după cum se știe, este un antibiotic antitumoral, izolat din culturile de *Streptomyces caespitosus* (35). Cercetările în legătură cu mecanismul de acțiune al Mitomycinei C asupra celulei canceroase au dus la concluzia că această substanță are ca punct de atac sinteza acidului dezoxiribonucleic (36, 37). Într-o lucrare recentă (38), noi am arătat că Mitomycina C în prezența cafeinei produce aceleași modificări ale figurilor mitotice din meristemele radiculare de grîu ca și agenții alkilanți, ceea ce confirmă că într-adevăr Mitomycina C interferează sinteza ADN. Cu toate că încă nu s-a putut stabili formula structurală și nici preciza natura chimică a grupărilor active citotoxice, totuși noi am propus ca acest produs, după modul lui de acțiune, să fie clasificat în grupa agenților alkilanți.

Mitomycina C, produs fabricat de laboratoarele Kyowa-Tokio, se prezintă în fiole, fiecare fiolă conținînd 2 mg substanță activă, în stare cristalizată, care se dizolvă în ser fiziologic în momentul întrebuințării.

Pentru prepararea soluțiilor de citostatic, în vederea testării, cu excepția produsului Bayer E.39, am folosit *apa de robinet fiartă și răcită*, iar în cazul lui Bayer E.39, eterul etilic *pro narcosi*. Soluțiile de citostatic au fost preparate întotdeauna în momentul întrebuințării astfel : se dizolvă conținutul a 3—5 fiole în apă și se trece cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, completîndu-se la semn cu același lichid (soluția A). Din soluția A se prepară prin diluție, în alt balon cotat, soluția B, în concentrațiile indicate în tabelul II în dreptul fiecărui citostatic.

Tabelul II

Schema de preparare a soluţiilor de citostatice în vederea testării

Nr. crt.	Denumirea produsului	Forma farmaceutică	Conţinut în substanţe active (mg)	Modul de preparare a soluţiei A	Modul de preparare a soluţiei B	Observaţii
1	Sinalost[R]	fiole	5	5 fiole/100 ml	2,5 ml sol A/500 ml	
2	Nitromin[R]	,,	50	5 fiole/100 ml	6,5 ml sol A/100 ml	
3	Degranol[R]	,,	50	5 fiole/100 ml	20 ml sol A/100 ml	
4	TEM[R]	,,	5	5 fiole/100 ml	4 ml sol A/100 ml	
5	TIOTEPA[R]	,,	100	3 fiole/100 ml	5 ml sol A/100 ml	
6	Bayer E. 39 sol.[R]	,,	10	5 fiole/100 ml	2,5 ml sol. A/200 ml	
7	Mitomycina C[R]	,,	2	5 fiole/100 ml	1,5 ml sol A/100 ml	
8	Sarkolizină[R]	Subst.		10 mg/100		Substanţa se dizolvă în 2 ml alcool la 50° şi se completează la semn cu apă (rece).
9	Sarkolizină[R]	compr.	10	5 comprimate/100 ml	40 ml sol A/100 ml	
10	Dopan[R]	,,	2	5 comprimate/100 ml	—	Se lucrează direct cu soluţie A.
11	Bayer E. 39[R] insol.	caps. Gelat.	5	5 capsule/100 ml	2,5 ml/100	Se lucrează conform tehnicii expuse mai sus pentru Bayer E. 39 insol.

În cazul citostaticelor în comprimate (Sarkolizina, Dopan) se triturează fin 5 comprimate, iar pulberea rezultată se trece cantitativ, cu ajutorul apei, într-un balon cotat de 100 ml și se completează la semn tot cu apă (soluția A). Prin diluție, din soluția A se obține soluția B conform tabelului II.

Pentru stabilirea CM_A la Bayer E.39 am procedat în felul următor: se trece cantitativ, cu ajutorul eterului etilic *pro narcosi*, conținutul a 5 capsule într-un balon cotat de 100 ml și se completează la semn cu eter (soluția A). În alt balon cotat de 100 ml se pipetează 2,5 ml din soluția A, apoi se aduce la semn tot cu eter (soluția *B*). Se pipetează în fiecare cutie Petri volumele din soluția B prevăzute în tabelul I și se lasă cutiile descoperite la temperatura laboratorului pînă la evaporarea completă a eterului, apoi se adaugă în fiecare cutie cîte 7,5 ml apă și 7,5 ml din soluția de cafeină M/500; se agită ușor și se acoperă cu capacele respective, apoi se păstrează în termostat o oră la temperatura de 25°, pentru a asigura dizolvarea citostaticului în soluția apoasă de cafeină. După scurgerea acestui interval se scot cutiile Petri din termostat, se pun în fiecare cîte 10 cariopse de grîu germinate și apoi se păstrează 24 de ore la termostat la 25 ± 1°, procedîndu-se mai departe după tehnica indicată mai înainte.

În tabelul II dăm schematic modul de preparare a soluțiilor de citostatic, în vederea testării.

Am subliniat mai înainte că CM_A pentru fiecare citostatic se determină la temperatura de 25 ± 1°; totuși ținînd seama că DL_{50}, care este o caracteristică farmacologică a fiecărui produs medicamentos, este determinat în cazul produselor cercetate de noi la 37°, pentru considerentele expuse în capitolul „Discuții", la unele citostatice am stabilit CM_A și la temperatura de 37°.

Rezultatele tuturor cercetărilor efectuate de noi sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

Valorile DL_{50} și CM_A la citostaticele studiate

Denumirea produsului	DL_{50} mg/kg	$CM_A \pm \varepsilon$ mg/100 ml (25° + 1°C)	CM_A mg/100 ml (37°C)
a	b	c	d
Seria azotiperitei			
Sinalost	1,6	0,0589 ± 0,002	
Dopan	2,4	2,561 ± 0,083	0,653
Sarkolizina	25	5,56 ± 0,203	1,364
Nitromin	90	8,68 ± 0,225	
Degranol	100	12,98 ± 0,226	
Seria etileniminei			
TEM	3	0,261 ± 0,0145	0,037
Bayer E. 39	9,6	0,1616 ± 0,00368	
Bayer E. 39 sol.	9,6	0,1600 ± 0,00288	0,0655
TIOTEPA	13	3,564 ± 0,226	
Antibiotice antitumorale			
Mitomycina C	1	0,035 ± 0,00232	

După cum am amintit la început, acțiunea citostaticelor asupra celulei vegetale în diviziune mitotică a făcut obiectul a numeroase cercetări. Mai precizăm că în cei 15 ani de cînd chimioterapia antineoplazică şi-a stabilit direcțiile de dezvoltare, celula vegetală, alături de celula animală, constituie un reactiv prețios pentru decelarea acțiunii citotoxice a substanțelor noi de sinteză (39) sau de extracție.

Tot în această perioadă, Truhaut şi Deysson au acordat o atenție deosebită studiului pe celula vegetală al proprietăților antimitotice ale principalelor tipuri de compuşi cu activitate antitumorală. Printre altele, ei au constatat că citostaticele, indiferent de grupa căreia aparțin, în concentrații mici, sînt mitodepresive, în concentrații superioare provoacă uneori fragmentări cromozomiale şi cîteodată apariția de punți anafazice, iar în concentrații ridicate devin mitostatice (13).

Deysson, făcînd o analiză mai profundă a modului de acțiune a citostaticelor asupra kariochinezei vegetale, atrage atenția că agenții alkilanți, spre deosebire de ceea ce se întîmplă în celula animală în mitoză, provoacă efecte intens mitodepresive şi mai puțin alterarea figurilor mitotice (40).

Paralel cu aceste cercetări şi tot în scopul de a pune la punct o metodă de testat activitatea citotoxică a substanțelor bifuncționale, Kröger (9) urmăreşte acțiunea unor agenți alkilanți asupra celulelor de drojdie de bere, iar Schweisfurth (41) studiază influența TEM şi Bayer E.39 solubile asupra lui *Escherichia coli*. Ambii cercetători constată că produşii studiați provoacă alungirea celulelor microorganismelor care au servit ca reactiv.

Ghelardi-Primavori (42), în ultimii ani, studiază variația unor componente celulare din rădăcinile de ceapă supuse şi nesupuse influenței unor citostatice, cu scopul de a putea stabili un test vegetal pentru acest grup de medicamente.

Trebuie să recunoaştem că nici unul din autorii amintiți mai sus nu au putut ajunge încă la elaborarea unui procedeu fitobiologic specific de testat activitatea citotoxică, dacă nu a tuturor grupelor, cel puțin a unei grupe de produşi antineoplazici.

Într-o lucrare anterioară (19) am stăruit asupra faptului că numeroşi autori au atras atenția că celula vegetală constituie un material de calitate superioară pentru urmărit acțiunea diverselor substanțe chimice asupra kariochinezei, deoarece membrana ei se lasă uşor străbătută de aceste substanțe, iar ea este mai puțin supusă unor dependențe hormonale, cum este celula animală.

De asemenea am arătat la începutul acestei lucrări considerentele care ne-au condus să socotim celula vegetală în diviziune mitotică, ca reactivul cel mai bun pentru testat activitatea citostaticelor alkilante.

Truhaut şi Deysson, după cum am menționat, au stabilit că toate citostaticele, indiferent de grupa căreia aparțin, acționează la fel asupra celulei vegetale, ajungînd la concluzia: „qu'il n'existe pas de différence entre l'action des composés dits „antimetabolites“ et celle de composés dits „radiomimétiques“ ; il ne s'agit donc pas la de deux catégories distinctes“ (13), fiindcă compuşii radiomimetici şi compuşii antimetaboliți formează „cele două grupări mari de citostatice care stau pe primul plan în tratamentul cancerului“ (2).

Se știe că agenții alkilanți au ca punct de atac sinteza ADN, care are un rol important în fiziologia nucleului (8), iar compoziția ADN, deși este constantă pentru o specie dată, totuși ea variază de la specie la specie atît în regnul animal, cît și în cel vegetal.

Faptul că agenții alkilanți singuri, contrar de ceee ce se întîmplă cu celulele animale în diviziune, provoacă numai slabe alterări ale figurilor mitotice la vegetale, ne determină să admitem că există deosebiri mai importante în structura ADN animal și vegetal.

Toate aceste date în legătură cu modul de acțiune a citostaticelor asupra kariochinezei vegetale, cît și în legătură cu compoziția și rolul ADN pentru biologia celulară, ne-au determinat să ne îndreptăm cercetările spre găsirea unei posibilități de a sensibiliza, cu ajutorul unor substanțe chimice, celula vegetală în diviziune mitotică, la acțiunea agenților alkilanți.

Plecînd de la faptul că celulele animale și vegetale sînt capabile să sintetizeze nucleotidele și din compușii preexistenți, cum sînt de exemplu bazele purinice (8), noi am acordat pentru cercetările noastre o atenție deosebită acestui grup de substanțe, care, în urma cercetărilor recente, s-au dovedit că, în funcție de natura chimică și poziția diverșilor radicali grefați pe nucleul purinic, pot exercita influențe multiple în biologia celulei sănătoase și bolnave.

Într-adevăr, studiile noastre ne-au arătat că alcaloizii purinici și în special cafeina, în concentrații reduse, sensibilizează celulele meristematice de rădăcini de grîu la acțiunea unor cantități mici de agenți alkilanți, indiferent de natura chimică a grupărilor lor active (44).

Ținem să subliniem că în aceste concentrații, separat, nici alcaloizii purinici și nici agenții alkilanți experimentați nu produc modificări cromatoplazice sau provoacă modificări de slabă intensitate la nivelul figurilor mitotice vegetale, care nu pot servi unui control cantitativ.

Noi n-am putut preciza încă mecanismul prin care alcaloizii purinici sensibilizează kariochineza vegetală la acțiunea agenților alkilanți. Plecînd de la lucrările lui Kihlman (45), în legătură cu acțiunea derivaților metilați ai xantinei asupra nucleului de ceapă, se poate admite că alcaloizii purinici ar putea participa, ca derivat purinic preexistent, la sinteza ADN, iar cromozomii în constituția cărora intră un astfel de ADN, devin mai sensibili la influența citostaticelor alkilante. De altfel, se cunosc numeroase cazuri, cînd modificările ușoare aduse în structura unor compuși determină modificări profunde ale proprietăților lor biologice (8).

Tot în legătură cu acest mecanism, nu pare exclusă nici ipoteza că alcaloizii purinici ar putea interveni în sinteza uneia din coenzimele nucleotidice, care, după cum a arătat Körnberg (citat de 8), au rol important în sinteza ADN. Desigur că ambele ipoteze vor putea fi verificate, confirmate sau infirmate, de examenul citoautoradiografic al rădăcinilor de grîu supuse acțiunii simultane a concentrațiilor mici de cafeină marcată și de un citostatic alkilant. Desigur că aceste cercetări vor putea aduce precizări în legătură cu rolul atomului de H de la C-8 în procesul de sensibilizare a kariochinezei vegetale, deoarece noi am constatat că 8-derivații cafeinei nu mai au putere de sensibilizare (46).

După cum s-a precizat mai înainte, cercetările noastre ne-au permis să facem din celulele meristemelor radiculare de grîu cafeinizate un test cantitativ specific al activității citotoxice a agenților alkilanți, deoarece citosta-

ticele din grupa antimetaboliților și antimitoticelor nu reacționează în aceste condiții.

Pentru evaluarea cantitativă a activității citostatice a medicamentelor bifuncționale, noi am creat noțiunea de CM_A, iar din rezultatele obținute și consemnate în tabelul III s-a putut constata că valorile CM_A variază de la produs la produs, la fel cum variază valorile DL_{50}.

Se știe că cercetările în legătură cu corelația dintre structura chimică și activitatea farmacologică a agenților alkilanți din seria azotiperitei au stabilit că activitatea citotoxică a acestora este strîns legată de reactivitatea chimică a funcției β-cloretil, măsurată prin viteza de ionizare a Cl^- rezultată din descompunerea hidrolitică a acestei funcții. Reactivitatea chimică a funcției β-cloretil, la rîndul ei, este strîns legată de bazicitatea atomului central de azot, produșii azotiperitei cu bazicitate mare fiind *in vitro* cei mai citotoxici, iar cei cu bazicitate scăzută, cei mai puțin citotoxici. Intr-adevăr Arnold Bourseaux și Brock (47), determinînd viteza de ionizare și DL_{50} la o serie de derivați ai azotiperitei, constată că valorile DL_{50} exprimate în mg/kg substanță cresc pe măsură ce viteza de ionizare, adică bazicitatea atomului de azot, scade.

Ținînd seamă de aceste date, în tabelul III am înscris derivații azotiperitei cercetați de noi, în ordinea crescîndă a DL_{50}, iar în coloana (c) am trecut valorile CM_A respective stabilite de noi.

Din examinarea acestui tabel se constată că derivații azotiperitei, studiați de noi, se clasează după valorile crescînde ale CM_A în aceeași ordine, ca și după valorile DL_{50}, cu alte cuvinte, și în cazul celulei vegetale în diviziune mitotică cafeinizată, *activitatea citotoxică a acestor derivați este strîns legată de reactivitatea chimică a funcției β-cloretil*. În sprijinul acestei afirmații mai vine și faptul că produsul Endoxan[R], care are bazicitatea atomului central de azot anulată (prinacilare), nu provoacă în condițiile noastre de lucru alterarea figurilor mitotice ale celulelor meristematice de rădăcini de grîu cafeinizate, problemă asupra căreia vom reveni într-o lucrare viitoare.

Se știe că influența temperaturii asupra activității citotoxice a agenților alkilanți a format obiectul unor cercetări în special din partea lui Druckrey și Schmähl (48), care constată că Mitomenul (Nitromin), la temperatura de 5°, este inactiv asupra celulelor canceroase în cultură, chiar în concentrație de 10^{-3} g/ml, iar la temperatura de 37° are acțiune citotoxică, chiar în concentrație de 10^{-6} g/ml. De asemenea, tot acești autori (49) au mai stabilit, pe aceleași celule canceroase, că Bayer E.39, la temperatura de 5°, este activ în concentrație de 5 μ g/ml, iar la temperatura de 37° în concentrație de 0,4 μ g/ml.

Din tabelul III se observă că și în cazul celulei vegetale cafeinizate activitatea citotoxică a genților alkilanți, indiferent de natura chimică a grupării active, *crește pe măsură ce temperatura de experimentare crește*. Se constată că pentru aceeași substanță bifuncțională, CM_A stabilit la 37° este de 3—5 (12 ori mai mare ca cel determinat la 25°).

De asemenea datele din tabelul III arată deosebita importanță pe care o prezintă respectarea unei temperaturi constante în timpul testării cantitative a agenților alkilanți, deoarece orice variație în plus sau în minus a temperaturii în timpul experiențelor influențează simțitor rezultatele analizei.

Din rezultatele obținute, cît și din discuțiile purtate pe marginea acestor rezultate reiese destul de clar că metoda fitobiologică elaborată de noi pentru testat activitatea citotoxică a agenților alkilanți cu largă întrebuințare în terapeutică este o metodă cantitativă, specifică și rapidă; de asemenea se mai constată existența unui paralelism între modul de acțiune a substanțelor bifuncționale pe celula animală și pe celula vegetală cafeinizată, ambele în diviziune mitotică.

Concluzii

1. Am pus la punct o metodă fitobiologică pentru testarea cantitativă a activității citotoxice a unor medicamente alkilante ca: Dopan^R, Sarkolizină^R, Sinalost^R, Degranol^R, TEM^R, Bayer E.39^R, Bayer E.39 solubile^R, TIOTEPA^R și Mitomycina C.

2. Metoda se bazează pe determinarea celei mai mici cantități de citostatic sau CM_A (CM_A = *concentratio minima activa*), care, dizolvată în 100 ml soluție milimolară de cafeină, este capabilă să provoace, la temperatura de $25 \pm 1°$, după 24 de ore de acțiune, alterarea tuturor figurilor mitotice din meristamele radiculare de grîu introduse în aceste soluții, alterările fiind identice cu cele produse de același citostatic în țesuturile animale sănătoase și canceroase cu intensă activitate proliferativă.

3. Metoda este rapidă, rezultatele obținîndu-se după 24 de ore de acțiune, și specifică citostaticelor alkilante.

4. Valorile CM_A diferă de la citostatic la citostatic, iar pentru același citostatic prezintă variații foarte mici.

5. Valorile CM_A ale citostaticelor din seria azotiperitei sînt la fel ca și valorile DL_{50}, în funcție de bazicitatea atomului central de azot; cu cît bazicitatea este mai mare, valorile CM_A și DL_{50} sînt mai mici și invers.

6. Valoarea CM_A a unui citostatic alkilant, ca și valoarea DL_{50}, este în funcție de temperatura la care se face determinarea; cu cît temperatura crește, aceste valori scad.

BIBLIOGRAFIE

1. LARIONOV F. L. — *Vop. Onkol.*, 1959, n. 3, p. 290.
2. COSTĂCHEL O., BUNESCU U. și colab. — Oncologie generală, Ed. medicală, București, 1961, p. 442.
3. TRUHAUT R. — *Acta pharm.*, V. Serie Paris, 1952, p. 213.
4. GOLDACRE R. J., LOVELES A., ROSS W. C. I. — *Nature*, 1949, vol. 164, p. 667.
5. CIORANESCU E. — Medicamente de sinteză, Ed. tehnică, București, 1957, p. 285.
6. DUSTIN P. Jr. — *Exp. Acta Biol. Cell.*, 1956, p. 189.
7. STUBLEFIELD E., HSU T. C. — *Antibiotics et Chemother. (Basel)*, 1957, vol. 7, p. 493.
8. MONTREUIL J. — *Ann. Biol. clin.*, 1960, vol. 18, p. 239.
9. KRÖGER H. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1957, vol. 7, p. 147.
10. HACKMANN C. — *Medizin Chem.*, 1956, vol. V, p. 440.
11. RAVINA A., PASTEL M. — *Presse méd.*, 1957, vol. 65, p. 51.
12. TRUHAUT R., DEYSSON G. — *Bull. du cancer*, 1957, vol. 44, p. 221.
13. TRUHAUT R., DEYSSON G. — *Médicine et Hygiène*, 1959, vol. 17, p. 476.
14. REVELL S. H. — *Heredity*, 1953, vol. 6, p. 107.
15. ROBSON J. M., KEELE A. C. — Recent Advances in Pharmacol., Ed. Churchill, Londra, 1956.
16. ROSS W. C. J. — *Nature*, 1960, vol. 165, p. 808.

17. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU MARGARETA, RETEZEANU MARIA, OTELEANU RODICA, STOENESCU V. — Acta Botanica Horti-Bucurestiensis, 1962 (sub tipar).
18. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU MARGARETA, RETEZEANU MARIA, OTELEANU RODICA, STOENESCU V. — *C. R. Acad. Sci., (Paris)*, 1961, vol. 253, p. 1 061.
19. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU MARGARETA, RETEZEANU MARIA, OTELEANU RODICA — *Arzneimittel-Forsch.*, 1962.
20. GEITLER L. — Schnellmethoden der Kern- und Chromosomenuntersuchung, Bornträger Ver., Berlin, 1940.
21. ISHIDATE M., KABAYASHI K., SAKURAI Y., YOSHIDA T. — *Proc. Jap. Acad.*, 1951, vol. 27, p. 493.
22. LARIONOV F. L., HOKLOV A. S., SKODINSKAIA E. M., VASINA O. S., TRUSCIKINA V. I., NOVIKOVA M. A. — *Bull. exp. Biol. Med.* 1955, vol. 48 şi *Lancet*, 1955, 169.
23. LARIONOV F. L. — *Anal. rom.-sov., Seria Med. generală*, 1958, vol. 3, p. 11.
24. BERGEL F., ŠTOCK J. A. — *Rep. Brit. Imp.*, 1954, vol. 31, p. 6.
25. * * * — Farmacopeea U.R.S.S., 1961, vol. IX, p. 422.
26. LARIONOV F. L., PLATONOVA G. N. — *Vop. Onkol.*, 1955, vol. 1, p. 36.
27. BOURCHENAL J. H., RILEY J. B. — *Cancer Res.*, 1949, vol. 9, p. 553.
28. VARGHA L. — *Naturwissenschaften*, 1955, vol. 42, p. 21.
29. KELLNER B., NEMETH L., SELLEI C. — *Naturwissenschaften*, 1955, vol. 42, p. 582.
30. NEMETH L., LAPIS K. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1958, vol. 8, p. 340.
31. GILMAN A., PHILIPS F. S. — *Science*, 1946, vol. 103, p. 409.
32. PETERSEN S., GAUSS W., URBSCHAT E. — *Angew. Chemie*, 1955, vol. 67, p. 217.
33. DOMAKG G., PETERSEN S., GOUSS W. — Z. Krebsforsch., 1954, vol. 59, p. 617.
34. LEHMANN F. E., HADORN H. — *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1946, vol. 4, p. 11.
35. HATA T., MATSUMAE A., OWADA K., SANO W. — *Chemotherapia*, 1956, vol. 4, p. 295.
36. RAVINA R., ELOY PH. — *Presse méd.*, 1960, vol. 68, p. 1 360.
37. WEINBAUM G., HOSADA T., SHIIO T., MARNO B. — V-ème Congrés intern. de Biochimie, Moscou, 1961, p. 163.
38. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU MARIA, OLTEANU RODICA, CONSTANTINESCU MARGARETA, GRIGORESCU EM. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1962, vol. 254, p. 1 665.
39. ROBSON J. M., KEELE A. C. — Recent Advances in Pharmacol., Churchill L. T. D., London, 1956.
40. DEYSSON G. — *Exp. Acta Biol. Cell.*, 1956, p. 241.
41. SCHWEISFURTH R. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1961, vol. 3, p. 324.
42. GHELARDI-PRIMAVORI G. — *Bol. Chim. Farm.*, 1959, vol. 98, p. 529; ibid. 1961, vol. 100, p. 112.
43. APFFEL C. A. — *Biol. med. (Paris)*, 1959, vol. 48, p. 323.
44. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU MARIA, CONSTANTINESCU MARGARETA, STOENESCU V. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1961, vol. 253.
45. KIHLMAN B. — *Symb. Bot. Upsal*, 1951, vol. 11, p. 1.
46. BOYLAND E. — *Endeveaur*, 1952, vol. 11, p. 87.
47. ARNOLD H., BOURSEAUX F., BROCK N. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1961, vol. 11, p. 143.
48. SCHMÄHL D., DRUCKREY H. — *Naturwissenschaften*, 1956, vol. 43, p. 199.
49. DRUCKREY H., SCHMÄHL D., RAJEWSKY M., STEINHOFF D. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1958, vol. 8, p. 120.

Articol intrat în redacţie la 11.VII.1962.

Indicele de clasificare: 615.771.7

РЕЗЮМЕ

Авторы разработали фитобиологический метод количественного определения цитотоксического эффекта алкилирующих медикаментов: Допан, Сарколизин, Синалост, Нитромин, Дегранол, ТЕМ, Байер Е 39, Байер Е. 39 растворимый, ТИОТЕП и Митомицин С.

Метод основывается на определении наименьшего количества цитостатического средства или МАК (минимальная активная концентрация), которая при растворении в 100 мл миллимолярного раствора кафеина способна вызвать при 25° температуре (±1°) после 24 часового действия разрушение всех митотических фигур в корневых меристемах пшеницы, введенных в этот раствор. Эти разрушения идентичны таковым, вызываемым тем же цитостатическим средством на здоровых и раковых животных тканях с интенсивной пролиферативной деятельностью и характеризуется удлинением митозов, расчленением хромозомов, появлением анафазных перемычек и групповым расположением хроматина в вида блоков различных размеров.

Метод отличается быстротой и специфичен для алкилирующих цитостатических средств.

Вместе с тем авторы установили, что:

— значения МАК отличаются в зависимости от цитостатического средства, причем для одного и того же цитостатического средства они имеют весьма незначительные колебания;

— в серии производных азотиперита они равны значениям $ЛД_{50}$, в зависимости от щелочности азотного атома; чем больше щелочность азотного атома, тем меньше значения МАК и $ЛД_{50}$ и наоборот;

— значение МАК цитостатического средства, также как и значение $ЛД_{50}$ зависит от температуры, при которой проводится определение: по мере повышения температуры эти значения снижаются.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont mis au point une méthode phytobiologique pour la détermination quantitative de l'activité cytotoxique des médicaments alchilants: Dopan^R, Sarcolysine^R, Sinalost^R, Nitromin^R, Degranol^R, TEM^R, Bayer E.39^R, Bayer E.39 solubile^R, THIOTEPA^R et Mitomycine C.

La méthode est basée sur la détermination de la quantité minime de cytostatique ou CMA (concentratio minima activa) qui dissoute dans 100 cc solution millimolaire de caféine, est à même de provoquer à la température de 25°±1°, après 24 heures d'action l'altération de toutes les figures mitotiques des méristèmes radiculaires de blé introduits dans cette solution. Les altérations sont identiques à celles produites par le même cytostatique dans les tissus animaux sains et cancéreux avec une intense activité proliférative et se caractérisent par: la prolongation des mitoses, la fragmentation des chromosomes, l'apparition de ponts anaphasiques et la disposition de la chromatine en blocs de dimensions variables.

La méthode este rapide et spécifique aux cytostatiques alchilants.

Les auteurs ont encore constaté que:

— les valeurs CMA diffèrent d'un cytostatique à l'autre et présentent pour le même cytostatique de très petites variations;

— dans la série des dérivés de l'azotypérite elles sont les mêmes que les valeurs DL_{50} en fonction de la basicité de l'atome d'azote; plus la basicité de l'atome d'azote est grande, plus les valeurs CMA et DL_{50} sont réduites et inversement;

— la valeur CMA d'un cytostatique, tout comme la valeur DL_{50} est en fonction de la température à laquelle on exécute la détermination: plus la température augmente, plus ces valeurs diminuent.

SUMMARY

The authors have developed a phytobiological method for the quantitative determination of the cytotoxic activity of the following alkylating drugs: Dopan^R, Sarcolysin^R, Simalost^R, Nitromin^R, Degranol^R, TEM^R, Bayer E.39^R, Bayer E39 solubile^R, TIOTEPA^R and Mitomycin C.

The method is founded upon the determination of the smallest amount of cytostatic or CMA (Concentratio minima activa) which, dissolved in 100 ml. millimolar caffeine solution is able after 24 hours at 25°±1°C to induce the alteration of all the mitotic figures in the wheat radicular meristemas introduced into the solution. The alterations are identical to those produced by the same cytostatic in healthy and cancerous animal tissues with an intense proliferative activity, characterized by:

protvacted mitoses, fragmentation of chromosomes, the appearance of anaphasic bridges and the grouping of chromatin in clusters of various sizes.

The method is rapid and specific for alkylating cytostatics.

It was also found that:

— CMA values differ from one cytostatic to another, but very small variations exist for the same cytostatic;

— in the series of the nitrogen-mustard gas derivatives, CMA values are equal to LD_{50} values in terms of the basicity of the nitrogen atom; the higher the basicity of the nitrogen atom, the lower are the CMA and LD_{50} values, and conversely.

— The CMA and LD_{50} values of a cytostatic depend upon the temperature at which the determination is done; the higher the temperature, the lower are the values.

ZUSAMMENFASSUNG

Verff, arbeiteten eine phytobiologische Methode aus für die mengenmäßige Auswertung der cytostatischen Aktivität alkylierender Arzneimittel wie Dopan^R, Sarkolsyin^R, Sinalost^R, Nitromin^R, Degranol^R, TEM^R, Bayer E.39^R, Bayer E.39 solubile,^{R}, TIOTEPA^R und Mitomyzin C.

Die Methode beruht auf der Bestimmug der geringsten Menge cytostatischer Substanz oder CMA (Concentratio minima activa), die in 100 ml millimolarer Koffeinlösung gelöst die Fähigkeit besitzen, mei einer Temperatur von 25°$\pm$1° nach 24-stündiger Einwirkung, die Veränderung aller mitotischen Formen der in dieselbe eingeführten radikulären Weizengewebe herbeizuführen. Die Veränderungen sind mit denjenigen identisch, die durch dieselbe cytostatische Substanz in den gesunden und krebsigen tierischen Geweben mit starker Wucherungstätigkeit hervorgerufen werden und sind gekennzeichnet durch: Verlängerung der mitotischen Kernteilung, Fragmentierung der Chromosome, Auftreten anaphasischer Brücken und Anordnung des Chromatins in Blöcken unterschiedlichen Ausmaßes.

Die Methode ist schnell durchführbar und den alkylierenden Cytostatica spezifisch.

Verff. stellten fest, daß:

— die Werter der CMA sich von einem Cytostaticum zum anderen unterscheiden und für das gleiche Cytostaticum sehr geringe Schwankungen aufweisen;

— dieselben in der Reihe der Stickstoffsenfgasderivate gerade wie die DL_{50}—Werte von der Basizität des Stickstoffatoms abhängen; je größer die Basizität des Stickstoffatoms, um so kleiner die CMA— und DL_{50}—Werte sind und umgekehrt;

— gerade wie bei dem DL_{50}—Wert, ist der Wert der CMA eines Cytostaticums von der Temperatur abhängig, bei der die Bestimmung durchgeführt wird; mit steigender Temperatur sinken diese Werte ab.

FARMACIA
vol. X, nr. 10/1962

Cercetări în seria N-metilpiperazinei

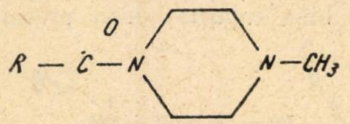
IV. Esteri ai β- şi γ- hidroxialchilmetilpiperazinei

Farm. dr. **V. Zotta**, farm. **Margareta Popescu**, farm. **Ana Serper**, farm. **Jana Hociung**, farm. **Ana Gaşmet**

Lucrare efectuată la Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Bucureşti

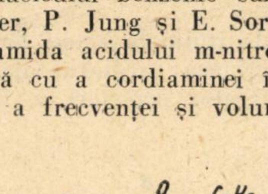
Cercetări recente cu privire la legătura dintre structura chimică şi acţiunea farmacodinamică în grupa medicamentelor cu acţiune cardiovasculară au scos în evidenţă importanţa unor anumite grupări care se întîlnesc la compuşi din clase deosebite.

În cercetările noastre anterioare (1, 2), lucrînd în seria derivaţilor N-metilpiperazinei, am obţinut compuşi acilaţi cu formula generală alăturată, la care radicalul era un rest de acid cinamic substituit, nitrobenzoic

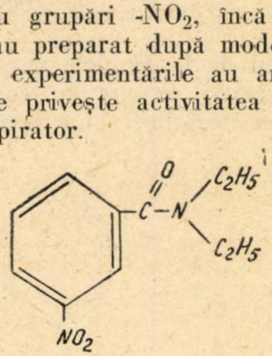


sau piridinic. Natura radicalilor prezintă o mare importanţă în această serie; aşa cum am arătat şi noi, derivaţi ai acidului cinamic substituit sau nesubstituit au reţinut atenţia pentru activitatea lor antihelmintică. Derivaţi ai acizilor nicotinici s-au dovedit a avea acţiune excitantă asupra centrului respirator şi vasomotor, ameliorînd tonusul vascular, presiunea sanguină şi acţionînd direct asupra inimii.

Avînd în vedere analogia în acţiunea farmacodinamică a inelului piridinic şi a nucleului benzenic substituit cu grupări $-NO_2$, încă din 1948, H. Erlenmayer, P. Jung şi E. Sorkin (3) au preparat după modelul cordiaminei, dietilamida acidului m-nitrobenzoic; experimentările au arătat o acţiune similară cu a cordiaminei în ceea ce priveşte activitatea analeptică, acceleratoare a frecvenţei şi volumului respirator.



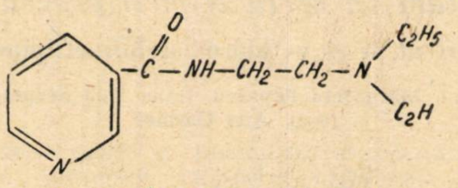
Cordiamina



Dietilamida acidului m-nitrobenzoic

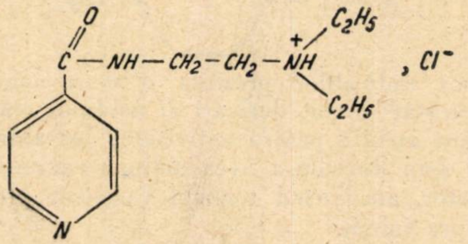
Trebuie să menționăm aici și unele cercetări recente, care scot mai mult în evidență importanța derivaților acizilor nicotinici ca medicamente cu acțiune asupra inimii. Astfel, în seria amidelor disubstituite ale acidului nicotinic, B. B. Clarke și B. Etsten (4), studiază o serie de compuși monosubstituiți la gruparea amidică cu radicali bazici : $-CH_2-CH_2-N\langle{}^{R}_{R}$

Experimentările au arătat că N-dietilaminoetilamida acidului nicotinic prezintă activitate antifibrilantă puternică, fiind cel mai activ din clasa cercetată.



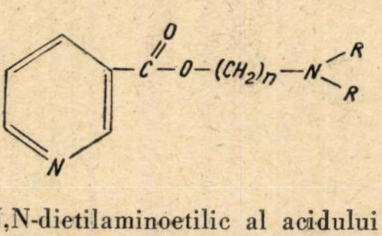
N - Dietilaminoetilamida acidului nicotinic

În seria acidului izonicotinic, Lanzoni și B. Clark (5), studiind unii derivați asemănători, găsesc pentru compusul alăturat o acțiune puternică în aritmiile ventriculare, comparabilă cu a procainamidei, care se ia de obicei ca substanță de referință în această clasă de medicamente. Clorhidratul acestui compus, sub numele de *Ambonestyl*, a fost introdus în terapeutică, fiind mult mai bine suportat decît procainamida.



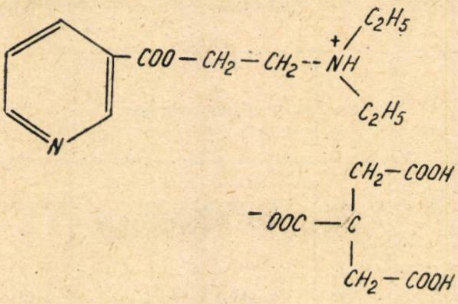
Ambonestil

Trecînd de la amidele mono- și disubstituite la esteri bazici N-disubstituiți, cercetări recente au confirmat acțiunea cardiovasculară a derivaților acizilor nicotinici. Ca rezultat al acestor cercetări a fost introdus



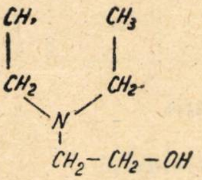
în terapeutică esterul N,N-dietilaminoetilic al acidului nicotinic (citrat), cunoscut sub numele de *Euclidan* (6), cu marcată acțiune vasodilatatoare,

accelerator al circulației sanguine, indicat în miocardita cronică, oboseala miocardului și în tulburări ale circulației periferice.

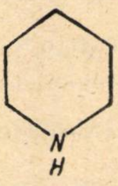


Euclidan

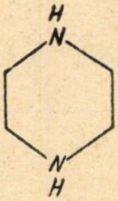
Componenta alcoolică a acestui ester are un rol deosebit în ceea ce privește acțiunea farmacodinamică, gruparea dietilaminoetil, fiind comună și altor medicamente cunoscute. Această grupare poate fi considerată din punct de vedere chimic ca rezultînd prin eliminarea anumitor părți din unele inele heterociclice cu azot (piperidinic sau piperazinic) frecvente în unele medicamente de sinteză, cît și în unele produse naturale.



Dietilaminoetanol



Piperidina



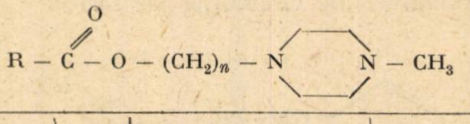
Piperazina

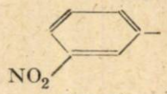
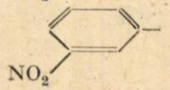
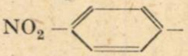
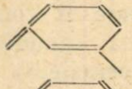
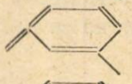
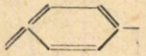
Ținînd seama de cele expuse mai sus, în cotinuarea cercetărilor noastre în seria N-metilpiperazinei, ne-am propus să sintetizăm esteri bazici ai acizilor nicotinici și nitrobenzoici, a căror componentă alcoolică să aibă un nucleu piperazinic separat de componenta acidă printr-un lanț de 2 sau 3 atomi de carbon.

Gruparea menținută de noi pe nucleul piperazinei, are un rol bine stabilit, imprimînd compușilor o anumită bazicitate, fapt care a determinat pe mulți cercetători să introducă acest radical la azotul heteroatomic sau la grupările aminice în serii diferite de medicamente.

În lucrările noastre am obținut esteri ai β și γ-hidroxialchilmetilpiperazinei cu acizii m- și p-nitrobenzoici și β și γ-piridincarbonici, compuși noi, pe care nu i-am găsit citați în literatura pe care am putut să o cercetăm. Am stabilit condițiile de preparare și am executat determinările cantitative necesare (tabelul I).

Tabelul I



Produs Nr.	R	n	Formula brută	P.t.	Determinarea cantitativă N%	
					Calculat	Găsit
III		2	$C_{14}H_{20}N_3O_4Cl$	195°	12,74	12,98
IV		3	$C_{15}H_{22}N_3O_4Cl$	193–5°	12,22	12,10
V		2	$C_{14}H_{20}N_3O_4Cl$	206–8°	12,74	12,96
VI		3	$C_{15}H_{22}N_3O_4Cl$	215°	12,22	12,43
VII		2	$C_{13}H_{22}O_2N_3Cl_3$	225°	11,71	11,45
VIII		3	$C_{14}H_{24}O_2N_3Cl_3$	218°	11,27	11,31
IX		2	$C_{13}H_{22}O_2N_3Cl_3$	223°	11,71	11,66
X		3	$C_{14}H_{24}O_2N_3Cl_3$	225°	11,27	11,18

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *1-(β-hidroxietil)-4-metilpiperazină*

La o soluție de 4,6 g (1 mol.) sodiu metalic în 200 ml alcool absolut se adaugă mai întîi 20 g (1 mol.) metilpiperazină și după răcire 16 g (1 mol.) etilenclorhidrină ; se încălzește la reflux timp de patru ore și se esorează clorura de sodiu formată.

Soluția se concentrează în vid și produsul se distilează la presiune scăzută P.f. = 118°/16—17 mm sau 103°/9 mm.

Se obțin 10 g Rdt. = 34,7%. Au fost recuperate 6 g metilpiperazină (7).

II. *1-(γ-hidroxipropil)-4-metilpiperazină*

Un amestec format din 30 g (1 mol.) metilpiperazină, 54 g (3,1 mol.) alcool alilic și 12 g (1 mol.) hidroxid de sodiu se încălzește pe baia de ulei 20 de ore, la 120°. Se diluează cu 150 ml apă, se îndepărează apa prin distilare și produsul se extrage cu 105 ml alcool izoamilic. Se înlătură solventul și se distilează produsul în vid. Se obțin 12 g Rdt. = 25,3%. P. f. = 128—132°/5 mm (8).

III. *1-(m-nitrobenzoil-β-hidroxietil)-4-metilpiperazina* (clorhidrat)

Un amestec de 2,8 g (1 mol.) produs I și 4 g (1,1 mol.) clorură a acidului m-nitrobenzoic, în 30 ml benzen anhidru, se încălzește la reflux timp de o oră. După răcire se filtrează ; precipitatul obținut se dizolvă la cald în etanol și se acidulează cu acid clorhidric concentrat pînă la reacție puternică acidă. La răcire cristalizează 2,6 g produs III Rdt. = 41%. P.t. = 195° (etanol). Solubil în apă la rece, în etanol la cald, insolubil în acetonă, benzen, cloroform.

Pentru $C_{14}H_{20}N_3O_4Cl$	Calculat	Găsit
Gr. mol. = 329,78	N = 12,74%	12,98%

IV. *1-(m-nitrobenzoil-γ-hidroxipropil)-4-metilpiperazină* (clorhidrat)

Din 3,8 g (1 mol.) produs II și 5 g (1,1 mol.) clorură a acidului m-nitrobenzoic în 40 ml benzen anhidru, în condițiile de lucru descrise pentru compusul precedent, se obțin 3 g produs IV. Rdt. = 36,3%. P.t. = 193—195° (etanol). Solubil în apă și etanol la cald, insolubil în acetonă.

Pentru $C_{15}H_{22}N_3O_4Cl$	Calculat	Găsit
Gr. mol. = 343,80	N = 13,22%	12,10%

V. *1-(p-nitrobenzoil-β-hidroxietil)-4-metil-piperazină* (clorhidrat)

Un amestec de 3 g (1 mol.) produs I și 4 g (1,1 mol.) clorură a acidului p-nitrobenzoic, în 50 ml benzen anhidru, se încălzește la reflux timp de o oră. După răcire, precipitatul format se izolează, se spală cu acetonă la cald, se dizolvă în etanol și se acidulează cu acid clorhidric concentrat pînă la reacție puternică acidă. După cîteva ore cristalizează 2,8 g produs V. Rdt. = 39%. P.t. = 206—208° (etanol). Solubil în apă, în etanol la cald, insolubil în majoritatea celorlalți solvenți.

Pentru $C_{14}H_{20}N_3O_4Cl$	Calculat	Găsit
Gr. mol. = 329,78	N = 12,74%	12,96%

VI. *1-(p-nitrobenzoil-γ-hidroxipropil)-4-metilpiperazină* (clorhidrat)

Din 4 g (1 mol.) produs II și 5,1 g (1,1 mol.) clorură a acidului p-nitrobenzoic, în 50 ml benzen anhidru, urmînd tehnica de lucru indicată pentru produsul V, se obțin 3,5 g produs VI. Rdt. = 40%. P.t. = 215° (etanol). Solubil în apă, alcool la cald, insolubil în acetonă.

Pentru $C_{15}H_{22}N_3O_4Cl$	Calculat	Găsit
Gr. mol. = 343,80	N = 12,22%	12,43%

VII. *1-(nicotinoil-β-hidroxietil)-4-metilpiperazină* (clorhidrat)

4,2 g (1 mol.) produs I se amestecă cu 5,4 g (1,1 mol.) clorhidrat al clorurii acidului nicotinic în 50 ml piridină și se încălzesc la reflux timp de o oră. După alungarea solventului, produsul obținut se dizolvă la cald

în etanol și se acidulează cu acid clorhidric concentrat pînă la reacția acidă. În cîteva ore se cristalizează 3 g. produs VII. Rdt. = 28,8%. P.t. = 225° (etanol). Solubil în apă, în etanol la cald, insolubil în acetonă, cloroform, eter de petrol, ligroină.

Pentru $C_{13}H_{22}O_2N_3Cl_3$	Calculat	Găsit
Gr. mol = 358,70	N = 11,71%	11,45%

VIII. *1-(nicotinoil-γ-hidroxipropil)-4-metilpiperazină* (clorhidrat)

Urmînd tehnica de lucru descrisă pentru compusul VII, din 4 g (1 mol.) produs II și 4,9 g (1,1 mol.) clorhidrat al clorurii acidului nicotinic, în 50 ml piridină, se obțin 3,3 g produs VIII. Rdt. = 35%. P.t. = 218° (etanol).

Pentru $C_{14}H_{24}O_2N_3Cl_3$	Calculat	Găsit
Gr. mol = 372,72	N = 11,27%	11,31%

IX. *1-(izonicotinoil-β-hidroxietil)-4-metilpiperazină* (clorhidrat)

Din 3 g (1 mol.) produs I și 4 g (1,1 mol.) clorhidrat al clorurii acidului izonicotinic, în 50 g piridină, în condițiile de lucru descrise pentru compusul VII, se obțin 2 g produs IX. Rdt. = 26%. P.t. = 223° descompunere (etanol). Solubil în apă, în etanol la cald, insolubil în acetonă, eter de petrol, ligroină.

Pentru $C_{13}H_{22}O_2N_3Cl_3$	Calculat	Găsit
Gr. mol = 358,70	N = 11,71%	11,66%

X. *1-(izonicotinoil-γ-hidroxipropil)-4-metilpiperazină* (clorhidrat)

Din 3,2 g (1 mol.) compus II și 4 g (1,1 mol.) clorhidrat al clorurii acidului izonicotinic, în 50 ml piridină, urmînd tehnica de lucru descrisă pentru compusul VII, se obțin 1,92 g produs X. Rdt. = 25%. P.t. = 225°, descompunere (etanol). Solubil în apă, în etanol la cald, insolubil în majoritatea celorlalți solvenți organici.

Pentru $C_{14}H_{24}O_2N_3Cl_3$	Calculat	Găsit
Gr. mol = 372,72	N = 11,27%	11,18%

Concluzii

În continuarea cercetărilor noastre în seria N-metilpiperazinei, lucrarea de față prezintă sinteza unor esteri ai acizilor m- și p-nitrobenzoici și β- și γ-piridincarbonici cu β- și γ-hidroxialchil-N-metilpiperazina.

Spre deosebire de alți compuși preparați de noi în lucrările anterioare, la acești produși nucleul piperazinic este separat de componenta acidă printr-un lanț de 2—3 atomi de carbon. Au fost obținuți opt compuși noi, care nu au fost semnalați în literatură.

S-au stabilit condiţiile de preparare şi s-au executat determinările cantitative necesare.

Experimentările farmacodinamice vor arăta în ce măsură gruparea ester, cît şi distanţarea nucleului N-metilpiperazinei de componenta acidă conferă acestor compuşi o activitate calitativ deosebită.

BIBLIOGRAFIE

1. PUŞCARU E., ZOTTA V., SERPER A., POPESCU M., HOCIUNG J., GASMET A., SPĂTARU R. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1961, nr. 6, p. 345.
2. PUŞCARU E., ZOTTA V., POPESCU M., SERPER A., HOCIUNG J., GAŞMET A., IONESCU R. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1962, nr. 1, p. 35.
3. ERLENMAYER H., JUNG P., SORKIN E. — *Helv. Chim. Acta*, 1946, vol. 29, p. 1 960; C. A. 1947, vol. 41, p. 1 671; C. Z., 1946, vol. I, p. 340.
4. KLARKE B. B., ETSTEN B. — *New Engl. J. Med.*, 1955, vol. 253, p. 217.
5. LANZONI, CLARK — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1955, vol. 113, p. 32.
6. * * * — *Prod. Pharm.*, 1961, vol. 16, nr. 4, p. 200.
7. *Brevet francez*, 1 167 912/1958 — C. A. 1961, vol. 55, p. 3 627.
8. *Brevet britanic*, 807 750/1959 — C. A. 1959, vol. 53, p. 22 027.

Indicele de clasificare: 615.711.481

РЕЗЮМЕ

В продолжении исследований в серии N-метилпиперазина авторы описывают синтез ряда эфиров m- и p-нитробензойных и β- и γ-пиридинокарбоновых кислот с β и γ гидроксиалкил — N— метилпиперазином.

В отличие от других соединений, полученных раньше, у этих последних с помощью цепи, содержащей 2,3 атома углерода, было получено 8 новых соединéний, не отмеченных в литературе. Разработаны условия приготовления и осуществления необходимых количественных определений. Фармакодинамические испытания покажут, в какой мере группировка эфира, а также расстояние ядра N-метилпиперазина от кислотного компонента придают этим соединениям качественно различную активность.

RÉSUMÉ

En continuant leurs recherches sur la série de la N—méthylpipérazine, les auteurs exposent la synthèse de certains esters des acides m. et p-nitrobenzoïques et β et γ-pyridinecarboniques avec la β et γ-hydroxyalchyl-N-méthylpipérazine.

Contrairement à d'autres composés obtenus antérieurement, dans ces produits le noyau pipérazinique est séparé de la composante acide par une chaine de 2-3 atomes de carbone. On a obtenu 8 nouveaux composés, qui n'ont pas été signalés dans la littéerature. On a précisé les conditions de préparation et on a exécuté les déterminations quantitatives nécessaires. Les expérimentations pharmaco-dynamiques montrenont en quelle mesurse le groupement ester ainsi que la distance du noyau de la N—méthylpipérazine par rapport à la composante acide, confèrent à ces composés une activité qualitativement particulière.

SUMMARY

The authors continue their invstigations on the N-metylpiperazine series and describe the synthesis of certain esters of m- and p-nitrobenzoic acids and β and γ pyridincarbonic acids with β and γ hydroxyalkyl-N-n-methylpiperazine.

Unlike other compounds obtained previously, in the above products the piperazine nucleus is separated from the acid component by a chain of 2.3 carbon atoms. Eight new compounds have been obtained that have no as yet been mentioned in the literature. The conditions of preparation have been established and the neces-

sary quantitative determinations carried out. Pharmacodynamic experiments demonstrate to what extent the ester group and the distancing of the N-methylpiperazine nucleus from the acid component confers a particular qualitative activity to these compounds.

ZUSAMMENFASSUNG

In Fortführung ihrer Arbeiten in der Reihe des N-Methylpiperazins berichten Verff. über die Synthese einiger Ester der m- und p-Nitrobenzoesäure und der β- und γ-Pyridincarbonsäure mit β- und γ-Hydroxyalkyl-N-Methylpiperazin.

Zum Unterschied von anderen vorher erhaltenen Verbindungen ist bei diesen Stoffen der Piperazinkern von der sauren Komponente durch eine Kette von 2,3 Kohlenstoffatomen getrennt. Es wurden 8 neue Verbindungen erhalten, die in der Literatur nicht erwähnt sind. Es wurden die Herstellungsbedingungen festgestellt und die notwendigen mengenmäßigen Bestimmungen ausgeführt. Die pharmakodynamischen Versuche werden zeigen, in welchem Maße die Estergruppierung und die Distanzierung des N-Methylpiperazinkerns von der sauren Komponente diesen Verbindungen eine qualitativ verschiedene Aktivität verleiht.

FARMACIA
vol. X, nr. 10/1962

Studiul repartiției saponozidelor în diverse plante indigene aparținînd familiei Scrophulariaceae

Conf. **E. Constantinescu,** farm. **Doina Albulescu,** studenta **Elena Baltă,** studenta **Cornelia Chirilă,** studenta **Maria Georgescu,** studenta **Felicia Nicolae,** studenta **Veturia Nicolescu**

Lucrarea efectuată în cadrul Laboratorului de farmacognozie al Facultății de farmacie, București

Larga întrebuințare a hormonilor corticosuprarenali și sexuali în terapeutică a determinat studiul materiei prime vegetale cu un conținut bogat în saponozide steroidice, în vederea extragerii acestora și utilizării lor în semisinteza hormonilor steroidici (1, 2, 3, 4).

Cercetările în acest scop au avut printre altele ca rezultat izolarea a numeroase saponozide din diverse plante exotice aparținînd familiilor: *Liliaceae, Dioscoriaceae, Bromeliaceae, Amarylidaceae* și *Scrophulariaceae* (4) și diverse alge marine (5).

Avînd în vedere aceste cercetări și fiind convinși că bogata și variata noastră floră posedă numeroase specii care datorită saponozidelor steroidice pe care le conțin pot servi industriei noastre chimico-farmaceutice pentru obținerea hormonilor steroidici, ne-am îndreptat atenția asupra a patru specii de *Verbascum (V. phlomoides L, V. Thapsiforme Schrad., V. nigrum L.* și *V. speciosum Schrad.)* din familia *Scrophulariaceae*, precum și asupra plantei *Scrophularia nodosa* din aceeași familie.

Alegerea speciilor amintite am făcut-o știind că în familia *Scrophulariaceae* se găsesc numeroase specii cu principii activi cu nucleu steroidic (heterozide cardiotonice sau saponozide steroidice), fără să se întîlnească pînă în prezent reprezentanți cu alcaloizi (7).

În această primă notă redăm rezultatele cercetărilor preliminare întreprinse în vederea depistării, dintre cele cinci *Scrophulariaceae*, a speciei care se pretează scopului propus, a părții de plantă care trebuie folosită, precum și a stadiului de vegetație cînd aceasta trebuie recoltată.

★

Șcrofulariaceele aparținînd genului *Verbascum* se caracterizează printr-o corolă rotacee cu cinci lobi inegali și prin cele cinci stamine fertile și inegale.

Din cele 16 specii indigene de *Verbascum* am luat în studiu pe cele mai răspîndite la noi: *V. phlompides L, V. thapsiforme Schrad, V. nigrum L.* și *V. speciosum Schrad*, primele două constituind și sursa produsului oficinal cunoscut sub numele de „Flores Verbasci" (8, 9, 10).

În sfera preocupărilor noastre a intrat și *Scrophularia nodosa L.* fiind de asemenea mult răspîndită și conținînd saponozide (11, 12), semnalate de altfel și în speciile: *V. phlomoides L.* și *V. thapsiforme Schrad* (13, 14, 15, 16).

Aceste Scrofulariacee le-am recoltat în vara anului 1961, cînd se găseau în stadiul înfloririi, din jurul localităților București și Rîmnicu Sărat, condiționarea lor făcîndu-se după regulile obișnuite [1].

Înaintea cercetărilor preliminare pentru identificarea saponozidelor și stabilirea conținutului în acești principii activi, am întreprins un studiu farmacognostic comparativ macro- și microscopic, care va face obiectul unei viitoare note.

Continuînd acest studiu, ne-am ocupat de identificarea saponozidelor în mediu gelatină-sînge, metodă preconizată de Luft (17) în 1926 și modificată, mai tîrziu, de Kofler, Hering și Fischer (18) în diversele părți ale plantelor luate în lucru.

Principiul acestei metode se bazează pe una din proprietățile care caracterizează saponozidele — aceea de a hemoliza critrocitele chiar în soluții foarte diluate.

Acțiunea hemolitică a saponozidelor variază foarte mult în funcție de condițiile de experimentare.

Pe baza acestei considerații, în cercetările noastre am utilizat medii gelatină-sînge cu pH apropiate și anume 7,4 și 8,2, deoarece literatura arată că se obțin rezultate bune în aceste condiții (18, 19).

Metoda gelatină-sînge necesită: sînge, soluții tampon de gelatină; sîngele de berbec a fost recoltat pe perle de sticlă și în eprubete perfect aseptice.

Soluția tampon de gelatină am obținut-o preparînd mai întîi 2 soluții tampon cu pH 7,4 și 8,2 cu ajutorul soluțiilor de fosfat monosodic și disodic. În 50 ml soluție tampon am dizolvat 0,45 g NaCl p. a. Am adăugat apoi 5 g gelatină pe care am lăsat-o să se îmbibe.

Dizolvarea gelatinei și în același timp sterilizarea soluției am făcut-o la autoclav timp de 15 minute.

Partea experimentală

Prin încălzire, am fluidificat mediul de gelatină, iar la 8 ml din acest mediu am adăugat 8 picături de sînge. Am amestecat ușor pentru a nu se forma spumă. În soluția gelatină-sînge, astfel obținută am adăugat 1—2 picături din produsul studiat, pe care l-am acoperit apoi cu o lamelă.

Preparatul astfel obținut a fost cercetat la temperatura de 18°, după anumite intervale de timp. Datorită saponinei în jurul fragmentului se observă o zonă clară, transparentă.

Rezultatele decelării saponozidelor în diverse părți ale Scrofulariaceelor luate în lucru sînt redate în tabelul I.

O zonă clară de 5—6 mm lățime, apărută în curs de o oră de la montare este redată prin +++++.

Halourile mai mici decît acest maximum sînt redate respectiv cu: ++++, +++, ++ și +.

---

[1] Mulțumim și pe această cale tov. dr. Forstner Silvestru, care ne-a ajutat în determinarea și colectarea speciilor amintite.

Tabelul 1

Denumirea plantei	Organul	pH = 7,4 După 1 oră	pH = 7,4 După 12 ore	pH = 8,2 După 1 oră	pH = 8,2 După 12 ore
Verbascum phlomoides L.	Rădăcină	–	–	–	–
	Tulpină	–	–	–	–
	Frunză	+	+	++	++
	Floare	+++	+++	++++	++++
Verbascum thapsiforme Schrad	Rădăcină	–	–	–	–
	Tulpină	–	–	–	–
	Frunză	+++	++++	+++	++++
	Floare	+	+++	++	+++
Verbascum nigrum L.	Rădăcină	–	++++	+	+++
	Tulpină	–	–	–	–
	Frunză	+++	++++	++++	++++
	Floare	+++	+++	++++	++++
Verbascum speciosum Schrad	Rădăcină	++	++	+++	+++
	Tulpină	–	–	–	–
	Frunză	+	+	+	++
	Floare	+++	+++	+++	++++
Scrophularia nodosa L.	Rădăcină	–	+++	–	+++
	Tulpină	–	–	–	–
	Frunză	+	+	+	++
	Floare	++++	+++++	+++	+++++

Aceste rezultate arată că în stadiul de înflorire saponozidele se găsesc în cantitate mai mare în floare decît în frunză, prezente uneori în cantități mici în rădăcină (*V. nigrum L, V. speciosum Schrad* și *Scrophularia nodosa L.*) și absente în tulpină, ceea ce confirmă că din punct de vedere fiziologic saponozidele au rolul de substanțe de rezervă (20, 21).

Pentru a verifica această constatare am aplicat aceeași metodă și la rădăcina de *V. phlomoides* recoltată toamna tîrziu cînd partea aeriană lipsea.

Procedînd astfel, am constatat că în această specie, saponozidele, absente în rădăcină în stadiul înfloririi, se găsesc în cantitate mare în acest organ la sfîrșitul perioadei de vegetație.

Deci, pentru a avea un produs cu un conținut mare în saponozide în cazul speciilor studiate, trebuie să recoltăm fie organele subterane toamna tîrziu sau primăvara înainte de apariția tulpinii florifere, fie partea aeriană în momentul înfloririi.

Avînd în vedere cercetările preliminare referitoare la repartiția saponozidelor în speciile studiate, ne-am propus să determinăm conținutul în acești principii activi, aplicînd metoda indicată de Farmacopeea austriacă (22) la părțile de plantă la care metoda gelatină-sînge a fost pozitivă.

În acest scop, am preparat decocturi cu soluție de 0,85% clorură de sodiu, în concentrații diverse din părțile de plantă în care am identificat prezența saponozidelor.

După filtrare, din soluțiile extractive apoase am introdus în patru eprubete, respectiv 0,4; 0,3; 0,2; 0,1 ml, completînd volumul fiecărei eprubete la un ml, prin adăugare de 0,6; 0,7; 0,8; 0,9 ml soluție de 0,85% clorură de sodiu. Am adăugat apoi în toate eprubetele cîte 1 ml dintr-o suspensie 1/40 de sînge de berbec defibrinat, în ser fiziologic. S-au lăsat în repaus 1 oră la temperatura camerei, după ce în prealabil au fost agitate ușor. După acest interval s-a făcut citirea.

Indicele hemolitic este dat de raportul dintre volumul diluției-limită, la care s-au produs hemoliza totală și greutatea produsului vegetal conținut în aceeași eprubetă. Procedînd astfel am obținut valorile din tabloul II.

Tabelul II

Denumirea plantei	Organul	Indicele hemolitic
Verbascum phlomoides L.	Frunză	28
	Floarea	250
Verbascum thapsiforme Schrad.	Frunză	105
	Floarea	42
Verbascum nigrum L.	Rădăcina	100
	Frunza	167
	Floarea	200
Verbascum speciosum Schrad	Rădăcina	167
	Frunza	28
	Floarea	62
Scrophularia nodosa L	Rădăcina	100
	Frunza	105
	Floarea	6 667

Concluzii

Aplicînd metoda gelatină-sînge pentru decelarea saponozidelor în speciile de *V. phlomoides L.*, *V. thapsiforme Schrad.*, *V. nigrum L.*, *V. speciosum Schrad.* și *Scrophularia nodosa L.*, recoltate în timpul înfloririi, am constatat.

1. Prezența saponozidelor în florile, frunzele și rădăcinile speciilor *V. nigrum L.* și *V. speciosum Schrad.*, fapt necitat în literatură.

2. În acest studiu, saponizidele se găsesc, în cantitatea cea mai mare, în flori și frunze; în rădăcini lipsesc în general și sînt total absente în tulpini. După veștejirea părții aeriene, rădăcinile sînt, însă organele care au conținutul cel mai bogat în acești principii activi.

3. Aceste concluzii au fost confirmate și prin valorile indicilor hemolitici.

4. În lumina celor expuse mai sus înseamnă că recoltarea materialului vegetal necesar extragerii saponozidelor trebuie făcută toamna tîrziu sau primăvara înaintea apariției tulpinei florifere, în cazul organelor subterane, și în perioada înfloririi, pentru partea aeriană, exceptînd tulpina.

BIBLIOGRAFIE

1. GOODMAN L. S., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, București, 1960, p. 1 314—1 339 și 1 358—1 400.
2. * * * — Index Merck, L. Merck, Darmstadt, 1961, p. 231—233.
3. RAMSTADT E. — Modern Pharmacognosy, Ed. Mc. graw-hill, Book, C-ie London, 1959, p. 107—146.
4. FRIGOT P. — *Prod. pharm.*, 1961, nr. 9, p. 379—399.
5. BAICICOV A. — *Ref. J. Him*, 1961, nr. 13, 446.
6. NISHIDE E. — Brev. jap., 9 723 (159).
7. BLAGOVESCENSCHI A. V. — Bazele biochimice ale procesului de evoluție la plante, Ed. agro-silvică de Stat, București, 1953, p. 234.
8. * * * — Flora R.P.R., vol. VII, Ed. Acad. R.P.R., București, 1960, p. 407—446.
9. PRODAN I., BUIA AL. — Flora mică ilustrată a R.P.R., Ed. agrosilvică de Stat, București, 1958, p. 419—425.
10. SOLACOLU TH. — *Ann. Scientif. de L'Université de Jassy*, 1920, nr. 10, p. 460.
11. ZEMLINSKII O. E. — Plantele medicinale ale U.R.S.S., Medghiz, Moscova, 1958, ed. III, p. 480.
12. KROEBER L. — Das neuzeitliche Kräuterbuch, vol. I, Ed. Hippokrates, GMBH, Stuttgart, 1957, p. 92.
13. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, vol. II, Ed. G. Fischer, Jena, 1931, p. 1 120.
14. FISCHER E. — Unsere Heilpflanzen, Ed. A. Müller, Zürich, 1914, p. 182.
15. GAMMERMAN A. F. — Curs de farmacognozie, Medghiz, 1960, p. 182.
16. DENOËL A. — Matière medicale végètale, vol. II, Les presses universitaires de Liège, 1958, p. 930.
17. LUFT G. — *Mh. Chem.*, 1926, nr. 47, p. 259.
18. KOFLER L. — Die Saponine, Ed. J. Springer, Wien, 1927.
19. WELLES E. — Contribuții la studiul și răspîndirea saponinelor vegetale, Teza nr. 49, 1937.
20. SOLACOLU TH. — *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1913, vol. LXXIV, p. 305.
21. HEIN S. — *Planta med.* (Stuttg.), 1959, nr. 7, p. 185.
22. DENOËL A. — loc. cit. vol. I, p. 217.

Articol intrat în redacție la 4.VI.1962.

Indicele de clasificare: 615.32—011

РЕЗЮМЕ

Предпринятое исследование привело к следующим заключениям: применяя метод с желатином — кровью для выявления сапонозидов в обрабатываемых видах, собранных в период расцвета, констатировано наличие сапонозидов в цветах, листьях и корнях видов *V. nigrum* L. и *V. species, Schrad.* о чем не упоминается в известной нам литературе.

Наиболее значительное количество сапонозидов имеется в цветах и листьях. Обычно они отсутствуют в корнях и полностью отсутствуют в стеблях. После увя-

дания надземной части, органами, содержащими наиболее значительное количество этих действующих начал, являются корни. Эти заключения были подтверждены значениями гемолитических показателей.

Таким образом следует, что растительный материал, необходимый для извлечения сапонозидов, должен быть собран поздно осенью или весной, до появления цветоносного стебля — в случае подземных органов и в период расцвета — для надземной части без стебля.

RÉSUMÉ

L'étude effectuée a conduit aux conclusions suivantes:

En appliquant la méthode gélatine-sang pour le decèlement des saponosides dans les espèces examinées récoltées au cours de la floraison, nous avons constaté:

La présence des saponosides dans les fleurs, les feuilles et les racines des espèces V. *Nigrum L.* et V. species, *Schrad*, fait qui n'est pas cité dans la littérature.

Le contenu en saponosides est plus grand dans les fleurs et les feuilles, elles sont habituellement absentes dans les racines et totalement absentes dans les tiges. Après l'étiolement de la partie aérienne ,les organes les plus riches en ces principes actifs sont les racines. Ces conclusion ont été aussi confirmées par les taux des indices hémolytiques.

Il en résulte donc que la récolte du matériel végétal nécesaire pour l'extraction des saponosides doit être effectuée à la fin de l'automme ou, au printemps, avant l'apparition des tiges florifères, dans les cas des organes sousterrains, et au cours de la période de floraison pour la parti aérienne, exceptée la tige.

SUMMARY

The investigations carried out for the determination of saponosides in the species under study collected during the flowering period led to the following conclusions:

Saponosides are to be found in the flowers, leaves and roots of V. *nigrum L.* and V. species, *Schrad.*, a fact not yet cited in the literature. They are to be found in large amounts in the flowers and leaves, are generally absent in the roots and never present in the stems. After withering of the aerial part of the plant, the highest content in this active substance is to be found in the roots. These conclusions were also confirmed by the haemolytic index values.

Consequently, for the extraction of saponosides the roots should be dug up late in the autumn or in spring before the stems with flowers appear, and the aerial part without the stems should be collected during the flowering period.

ZUSAMMENFASSUNG

Die angestellte Untersuchung führte zu nachstehenden Folgerungen:

Verff. wendeten die Methode Gelatine-Blut an, um die Saponoziden in den dem Studium unterzogenen Gattungen festzustellen, die während der Blütezeit eingebracht worden waren und stellten das Vorhandensein der Saponoziden in den Blüten der Blättern und den Wurzeln der Spezies V. *nigrum* L. und V. *species. Schrad* fest, was im Schrifttum nicht erwähnt wird.

In größter Menge befinden sich die Saponoziden in den Blüten und Blättern, sie fehlen gewöhnlich in den Wurzeln und sind in den Pflanzenstämmen überhaupt nicht vorhanden. Nach dem Verwelken des über dem Boden befindlichen Teils sind die Wurzeln, die an diesen aktiven Hauptbestandteilen reichhaltigsten Organe. Diese Folgerungen wurden auch durch die hämolytischen Kennziffernwerte bestätigt.

Daraus folgert, daβ das Einbringen des für die Saponozidenextraktion notwendigen vegetabilischen Materials für die unterirdischen Organe im Spätherbst oder im Frühling — vor dem Erscheinen des blütentragenden Stammes — und für den über dem Erdboden befindlichen Teil — auβer dem Stamm, während der Blütezeit erfolgen muβ.

FARMACIA
vol. X, nr. 10/1962

Contribuţii la studiul soluţiilor extractive. Prepararea tincturilor

Dr. E. Savopol, farm. Verona Ionică

Lucrare efectuată în Laboratorul de tehnică farmaceutică al Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Întocmirea monografiilor pentru soluţii extractive pentru noua farmacopee ridică diferite probleme între care o importanţă deosebită o prezintă stabilirea metodei de extracţie şi alegerea concentraţiei alcoolice care să asigure o extracţie superioară.

În cadrul acestei probleme s-au studiat tincturile provenite din următoarele droguri: *fructus crataegi, flores crataegi, fructus capsici, radix gentianae, bulbus scillae, semen strophanti, herba adonis, herba convallariae, rizoma hidrastis, folia hamamelis.*

Unele din aceste tincturi sînt prevăzute în F.R.VII, altele în F.R.VI, iar tincturile de adonis şi convalaria sînt prevăzute numai în unele farmacopee străine (*tinctura adonis* în F.Pol.III; *tinctura convalaria* în F.Sov.IX).

Tabelul I

Nr. crt.	Tinctura de:	Prevederi după farmacopeea	Procedeul de extracţie	Concentraţia alcoolului la preparare	Constante
1	Crateg (fruct)	—	—	—	—
2	Crateg (flori)	R.VII	Macerare	60°	Alcool 52—56°, reziduu 3,80%
3	Capsicum (fruct)	R.VII	Percolare	70°	Alcool 63—67° reziduu min. 4%
4	China (coajă)	R.VII	Tercolare	70° +1% HCl dil.	Alcool 63—66° reziduu-alcaloizi 0,8—1,1%
5	Gentiana (rădăcină)	R.VII	Macerare	70°	Alcool 62—67° reziduu min. 5%
6	Scila (bulb)	R.VII	Macerare	60°	Alcool 53—54° reziduu min. 6%
7	Strofant (seminţe)	R.VII	Percolare	70°	Alcool 65—68° glicozide 0,003%
8	Adonis (iarbă)	Pol. III	Percolare	95°	Alcool 64—69° reziduu 4—4,5%
9	Convalaria (iarbă)	Sov. IX	—	70°	Alcool min. 64%
10	Hidrastis (rizom)	R.VI	Macerare	70°	Alcaloizi min. 0,40%
11	Hamamelis (frunze)	R.VI	Macerare	70°	—

Tabelul II

Nr. crt.	Tinctura de:	Constante	Procedeul de extracție				
			5 zile	Macerare 8 zile	Dublă	Percolare FR. VII	Macerare repetată
1	Crateg (fruct) 20%	Dens.	0,905	0,907	0,909	0,911	0,911
		Reziduu %	4,130	4,577	5,132	5,852	7,470
		Randament	70,6	80,0	88,0	100	127,0
2	Crateg (flori) 20%	Dens.	0,895	0,895	0,895	0,895	0,903
		Reziduu %	3,868	4,016	4,187	3,892	4,334
		Randament	99,4	103,0	107,0	100	111,0
3	Capsic (fruct) 10%	Dens.	0,888	0,889	0,890	0,891	0,891
		Reziduu %	2,140	2,192	2,584	2,596	3,065
		Randament	82,4	83,4	99,0	100	118,0
4	Gențiana (rădăcina) 20%	Dens.	0,906	0,907	0,907	0,907	0,908
		Reziduu %	4,670	5,535	5,662	6,228	6,628
		Randament	75,0	89	91,0	100	106,0
5	China (coajă) 20%	Dens.	0,907	0,908	0,908	0,911	0,917
		Reziduu %	6,136	6,424	6,318	7,233	8,524
		Randament	89,0	89	85,0	100	118,0
		Pr. act. %	0,860	0,957	1,006	0,966	1,119
6	Hidratis (rizom)	Dens.	0,895	0,896	0,895	0,898	0,907
		Reziduu %	3,136	4,837	4,648	5,174	5,217
		Randament	85,80	93,5	90,0	100	100,2
		Pr. act.	0,417	0,507	0,508	0,486	0,689
7	Hamamelis (frunze)	Dens.	0,891	0,892	0,894	0,894	0,904
		Reziduu %	2,564	2,635	3,016	3,035	4,226
		Randament	72,18	87	99,0	100	39,0
		Pr. act.	0,597	0,583	0,639	0,657	0,722
8	Scila (bulb) 20% alcool 60°	Dens.	0,945	0,952	0,950	0,955	0,968
		Reziduu %	9,082	9,632	9,532	10,042	12,910
		Randament	72,0	96	95,0	100	129
		Pr. act.	0,0018	0,0020	0,0016	0,0025	0,0024
9	Strofant (semințe) 10%	Dens.	0,887	0,889	0,890	0,892	0,893
		Reziduu %	1,900	2,098	2,202	2,234	2,439
		Randament	89,4	94	98,0	100	87,00
		Pr. act.	0,0025	0,0029	0,0026	0,0028	0,0033
10	Adonis (iarbă) 10%	Dens.	0,887	0,887	0,887	0,888	0,897
		Reziduu %	1,024	1,028	0,998	1,152	1,209
		Randament	71,6	89	86,0	100	102,0
		Pr. act.	0,0031	0,0035	0,0037	0,0041	0,0051
11	Convalaria (iarbă) 10%	Dens.	0,890	0,891	0,891	0,893	0,894
		Reziduu %	1,758	1,784	1,814	2,226	3,049
		Randament	67,4	80	81,0	100	137,0
		Pr. act. %	0,0029	0,0033	0,0028	0,0043	0,0050

În tabelul I sînt date prevederile farmacopeelor în ce privește procedeul de extracție, concentrația alcoolică la preparare și unele constante pentru tincturile studiate.

Studiul efectuat prezintă două aspecte: acel al procedeului de extracție și acel al concentrației optime a alcoolului utilizat la extracție.

a) *Influența procedeului de extracție asupra randamentelor.*

În vederea stabilirii celei mai potrivite metode de extracție, s-au preparat tincturi prin percolare, macerare, 5 zile și 8 zile, și dublă macerare, utilizîndu-se în toate cazurile alcoolul de 70° cu excepția tincturii de Scila, la prepararea căreia s-a folosit alcool de 60°.

Drogurile au fost mărunțite corespunzător sitei a III-a, care, precum s-a arătat într-o lucrare anterioară, duce la randamente practic identice celor obținute cu droguri pulverizate mai avansat.

Pentru urmărirea randamentelor s-au făcut în toate cazurile determinări de reziduu și densitate și, unde a fost posibil, determinarea cantitativă a principiilor activi, folosindu-se metodele date de F.R.VII. La drogurile cu glicozide cardiotonice s-a utilizat metoda colorimetrică Boljet, preconizată pentru digitală.

Rezultatele obținute sînt consemnate în tabelul II.

Din compararea rezultatelor se desprind următoarele observații:

— la toate tincturile experimentate percolarea ducea la rezultate superioare;

— macerarea timp de cinci zile s-a dovedit în majoritatea cazurilor insuficientă, randamentele fiind cu aproximativ 20% mai mici; totuși, pentru tincturile de flori de crateg și bulb de Scila randamentele trec de 90%;

— macerarea timp de opt zile fără reînoirea vehiculului duce la rezultate apropiate macerării de 5 zile, în timp ce prin reînoirea vehiculului după 5 zile și continuarea macerării încă 3 zile se obțin randamente apropiate percolării, trecînd în majoritatea cazurilor peste 88%, iar în cazul tincturilor de capsic, hamamelis, strofant, adonis și flori de crateg randamentele sînt egale;

— încercări de extracție prin macerare cu reînnoirea vehiculului la 24 de ore au dat randamente superioare percolării (ultima coloană). Operația s-a condus în felul următor: drogul introdus în percolator este macerat 24 de ore cu o cantitate de vehicul suficientă să-l acopere; vehiculul este înnoit și drogul macerat în continuare încă 24 de ore; operația se repetă, pînă la obținerea cantității corespunzătoare de tinctură.

În general s-au obținut rezultate superioare percolării, randamentele cele mai mari observîndu-se la tincturile de hamamelis și convalaria.

b) *Influența concentrației alcoolice asupra randamentelor*

Pentru a se stabili concentrația alcoolică optimă la prepararea tincturilor din drogurile studiate, s-au efectuat extracții prin percolare, utilizîndu-se alcool de 25°, 40°, 70°, și 95° v/v.

Rezultatele sînt consemnate în tabelul III.

Tabelul III

Tinctură de:	Constante	Alcool 25°	40°	70°	95°
Crateg (fruct) 20%	Dens.	0,989	0,973	0,911	0,828
	Reziduu	6,245	6,438	5,872	3,466
	Randament	83,6	88,2	100	58,4
Crateg (fruct) 10%	Dens.	0,973	0,958	0,895	0,821
	Reziduu	3,240	3,267	3,819	2,543
	Randament	84,84	85,55	100	53
Crateg (flori) 20%	Dens.	0,984	0,971	0,903	0,818
	Reziduu	4,938	4,683	4,334	1,899
	Randament	113,9	114	108,1	43,8
Crateg (flori) 10%	Dens.	0,973	0,960	0,884	0,815
	Rezdiduu	2,912	2,514	2,491	1,308
	Randament	116,9	101	100	52,5
Capsic 10%	Dens.	0,977	0,962	0,891	0,814
	Reziduu	3,318	3,094	3,065	2,203
	Randament	108,2	101	100	71,8
China 20%	Dens.	0,998	0,977	0,917	0,843
	Reziduu	8,822	8,644	8,524	7,057
	Randament	103,5	101,4	100	82,8
	Pr. act.	1,087	0,825	1,119	1,126
China 10%	Dens.	0,982	0,962	0,801	0,830
	Reziduu	4,928	4,748	4,485	4,128
	Randament	109,8	106	100	92
Genţiana 20%	Dens.	0,996	0,964	0,908	0,835
	Reziduu	8,374	7,102	6,628	5,209
	Randament	126,3	107	100	78,6
Genţiana 10%	Dens.	0,979	0,955	0,894	0,826
	Reziduu	4,452	3,732	3,495	3,378
	Randament	127,4	106,8	100	96,6
Strofant 10%	Dens.	0,978	0,964	0,893	0,815
	Reziduu	3,886	3,662	2,439	1,341
	Randament	159,3	150,2	100	55
Hidrastis 20%	Dens.	0,984	0,974	0,907	0,822
	Reziduu	6,174	5,734	5,217	2,059
	Randament	118,4	110	100	39,5
	Pr. act.	0,540	0,674	0,689	0,435
Hidrastis 10%	Dens.	0,973	0,960	0,895	0,816
	Reziduu	3,194	3,121	2,871	1,311
	Randament	111,3	108,7	100	45,6
Hamamelis 20%	Dens.	0,982	0,963	0,904	0,825
	Rezdiduu	4,419	4,303	4,226	2,399
	Randament	104,6	101,8	100	55,5
	Pr. act.	0,742	0,701	0,722	0,586

Tinctură de:	Constante	Alcool			
		25°	40°	70°	95°
Hamamelis 10%	Dens.	0,975	0,955	0,895	0,816
	Reziduu	2,895	2,402	2,347	1,393
	Randament	123,4	102,3	100	59,3
Adonis 10%	Dens.	0,973	0,954	0,897	0,813
	Reziduu	2,274	1,798	1,209	0,741
	Randament	192,4	152,2	100	62
Convalaria 10%	Dens.	0,976	0,964	0,894	0,815
	Reziduu	3,362	3,132	3,046	1,324
	Randament	110,4	102,8	100	44,5
Scila 20%	Dens.	1,010	0,968	0,955 [1]	0,817
	Reziduu	13,548	12,910	10,042	2,760
	Randament	135,0	128,60	100	27,5

[1] Alcool 60°.

Din compararea rezultatelor se observă că :

— randamentele în substanțe extrase (reziduu) sînt invers proporționale cu concentrația alcoolului folosit la extracție. De asemenea se observă că prin scăderea concentrației alcolice de la 95 la 70°, randamentele cresc simțitor (3—266%), fiind mai evidente la tincturile de Scila, hidrastis, crateg și foarte reduse la gențiană și de China ;

— creșterea randamentelor prin scăderea concentrației alcoolice de la 70 la 40° este neînsemnată (0—10%), cu excepția tincturilor de strofant, adonis și Scila ;

— creșterea randamentelor prin scăderea concentrației alcoolice de la 70 la 25° reprezintă abia cel mult 20% cu excepția tincturilor de strofant, adonis și Scila ;

— la tinctura de crateg, reziduurile cele mai mari se observă cînd se utilizează alcool de 70°.

Concluzii

Din rezultatele consemnate în tabelele de mai sus și observațiile făcute asupra lor se pot trage următoarele concluzii, privitoare la prepararea tincturilor din drogurile studiate :

— Se recomandă pentru prepararea tincturilor de crateg flori, ardei, hamamelis, strofant și adonis macerarea timp de 5 zile, împrospătarea vehiculului și continuarea macerării încă 3 zile.

— Pentru tincturile de crateg fruct, China, gențiană, hidrastis, Scila și convalaria se recomandă percolarea obișnuită.

— Repetarea macerării de cîte 24 de ore cu înnoirea vehiculului, după tehnica arătată, se pretează îndeosebi la prepararea tincturii de hamamelis și convalaria.

— La prepararea tincturilor se recomandă utilizarea alcoolului de 70°, deoarece duce la tincturi cu reziduu comparabil cu cel obținut prin folosirea

alcoolului de 40°, dar superioare din punctele de vedere al conservării și al randamentului în principii activi (cu 30% mai mari și sensibil egale cu cele de la alcoolul de 96°).

Nu se recomandă utilizarea alcoolului de 96°, întrucît randamentele de extracție a principiilor activi nu diferă de cele date de alcoolul de 70°, iar în ce privește celelalte substanțe extrase randamentele sînt mult mai mici.

În ce privește tincturile cu glicozide, rezultatele definitive vor fi date după urmărirea conservării în timp a tincurilor preparate cu alcool de 70 și 95°.

BIBLIOGRAFIE

HORKHEIMER — *Suddtsch Apotheker Ztg.* 1958, p. 522.
GRASSHOFF E. — *Pharmazie*, 1951, nr. 10, p. 522.
MIHAILOVA — *Apt. Delo*, 1953, nr. 2, p. 73.
BOGS U. — *Pharmazie*, 1958, nr. 3, p. 25.
GORODINSKAIA V. I. și IAMPOLSKAIA M. M. — *Apt. Delo*, 1956, nr. 3, Lucrările Congresului național de farmacie, București, 1958.
KUCERA M. — *čsl. Farm.* 1956, nr. 5.

Articol intrat în redacție la 21.VII.1962.

Indicele de clasificare: 615.411 : 545

Date cromatografice asupra reticulinei

Prof. V. Galea, farm. N. Preda, chim. V. Stănculescu
Lucrare efectuată la Catedra de toxicologie a Institutului de medicină și farmacie din Cluj

În ultimul timp metoda cromatografiei pe hîrtie a căpătat o aplicare tot mai largă în chimia analitică organică și minerală, ceea ce a dus implicit și utilizarea ei în analiza produselor medicamentoase.

Unul dintre produsele medicamentoase foarte greu de studiat atît în ceea ce privește atît compoziția, cît și acțiunea este reticulina. Acest medicament este un produs indigen cunoscut a cărui tehnică de preparare a fost inițiată de un colectiv de la Cluj (I. Moldovan, V. Galea, I. Manta, N. Maier) și a intrat în producție la Fabrica de medicamente „Terapia".

În ceea ce privește compoziția reticulinei s-a presupus că prin aplicarea metodelor de preparare uzuale poate conține, pe lîngă o serie de componente minerale și organice, și aminoacizi liberi. Faptul acesta a fost de altfel verificat prin încercări preliminare care au pus în evidență o serie de acizi aminați. Plecînd de la această observație am urmărit conținutul acestor componente în reticulină cu ajutorul cromatografiei de repartiție pe hîrtie.

Menționăm că pentru reticulină una din problemele cele mai dificile este găsirea unei metode de control adecvate atît din punct de vedere fizico-chimic, cît și biologic. Lucrarea de față se limitează la stabilirea unei metode cromatografice de control, fără să se treacă la precizarea componentelor active. Dat fiind că metoda de preparare este de regulă executată în aceleași condiții, produsul finit se presupune că ar avea de fiecare dată aceeași compoziție; prin urmare, aplicarea metodei cromatografice pentru identificarea unor componenți normali ai reticulinei considerăm că are o bază științifică satisfăcătoare pentru stabilirea unei metode de control.

Metoda de lucru

În cercetările noastre am folosit reticulină obținută industrial de la Fabrica de medicamente „Terapia" și aplicată uzual în terapeutică. În același timp am făcut încercări comparative și cu un extract concentrat de reticulină obținut cu o metodă fizico-chimică modificată (după prof. V. Galea). Reticulina a fost trecută peste o coloană de amberlite I.R. 120, apoi după spălarea coloanei a fost eluată cu soluție de amoniac 2 n. Efluentul a fost dus la sec în vid și reluat cu izopropanol 10%. Din extractul de reticulină obținut în laborator s-a făcut o soluție de 0,3% care s-a prelucrat

după metoda de mai sus. Analiza cromatografică a fost făcută pe hîrtie Schleicher Schüll 2 043 a-b. S-a folosit tehnica monodimensională și bidimensională. Solvenții de irigare au fost: pentru monodimensional și prima irigare pe bidimensional n — butanol: acid formic: apă (4 : 1 : 5), iar pe a doua direcție din sistemul bidimensional lutidină : colidină (3 : 1) saturată cu apă. După irigare, cromatogramele s-au developat cu ninhidrină 0,1% în butanol saturat cu apă, iar probele paralele, cu isatină după metoda Boiakin—Barrollier (modificată de autor) și cu un complex ninhidrină-cupru.

Rezultate

Analiza cromatografică a reticulinei preparate de industria noastră a dus la stabilirea prezenței următorilor aminoacizi liberi: leucină, fenilalanină, valină, lizină, prolină, glicocol, cistină, precum și un spot neidentificat. Separarea spoturilor este netă încît tehnica de lucru pentru controlul reticulinei pe această cale o considerăm corespunzătoare. Încercările făcute pe extractul de reticulină preparat în laborator au dus la identificarea unui număr mai mare de aminoacizi liberi, aceștia sînt: leucină, fenil-alanină, valină, tirosină, prolină, α-alanină, acid glutamic, acid aspartic, glicocol, serină, cistină și probabil arginină.

Discuții

Apreciind rezultatele obținute cu această metodă, constatăm că ele sînt reproductibile, că probele succesive din același material dau întotdeauna același spectru de aminoacizi, atît în reticulina industrială, cît și în reticulina extract. Prin urmare se confirmă ipoteza noastră de lucru că această metodă se poate aplica la controlul reticulinei obținute după un proces tehnologic bine stabilit.

Dacă se schimbă metoda de preparare, are loc o ușoară modificare a conținutului de aminoacizi, ca dovadă că în reticulina extract obținută în laborator apare un număr mai mare de aminoacizi liberi, în care se regăsesc toți aminoacizii liberi din reticulina preparată industrial și în special se observă o mare asemănare în conținutul de aminoacizi cu Rf. ridicat. Rezultă deci că metoda ne permite să facem aprecieri comparative între metoda de preparare și prezența aminoacizilor liberi. Toate acestea vin în sprijinul ipotezei noastre că metoda cromatografică pe hîrtie poate fi aplicată la controlul producției de reticulină și chiar la testarea ei pe baza conținutului în aminoacizi liberi.

Concluzii

Cercetările efectuate cu metoda cromatografiei pe hîrtie asupra produsului medicamentos reticulină au dus la rezultate favorabile, în sensul că se poate aplica ca metodă de control pentru testarea fizico-chimică a reticulinei.

Articol intrat în redacție la 27.V.1962.

Indicele de clasificare: 615.397 Reticulina

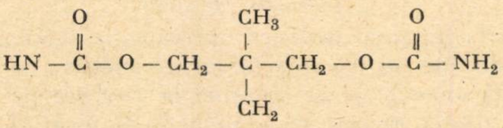
FARMACIA
vol. X, nr. 10/1962

Cercetări cu privire la stabilirea unei metode de dozare pentru produsul meprobamat

Farm. **Irina Solomon-Ionescu**, farm. **Domnica Popescu**, farm. **Maria Nicola**

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Intrat în terapeutica internațională datorită proprietăților sale tranchilizante, Meprobamatul este din punct de vedere chimic 2 metil-2 n propil —1,3 propandiol-dicarbamat.



Stabilirea unei metode de dozare s-a impus cu atît mai mult, cu cît produsul a intrat și în industria de medicamente din R.P.R. sub numele de Carbaxin, comprimate a 0,40 g, iar noua ediție a Farmacopeei romîne va prevede monografia Meprobamatului.

De la apariție și pînă astăzi, produsul a făcut obiectul a diverse cercetări atît asupra acțiunii farmacodinamice, cît și asupra proprietăților fizico-chimice. În ceeace privește determinarea cantitativă, sînt prevăzute atît metode gravimetrice, volumetrice, cît și electrometrice.

Metodele gravimetrice, deși specifice, fie că se bazează pe hidroliza cu metoxid de sodiu în mediu de piridină și cîntărirea precipitatului obținut, fie că se bazează pe formarea de derivați dixantilici în mediu de acid (acetic glacial), sînt destul de laborioase.

Literatura citează o metodă volumetrică bazată pe o hidroliză acidă (HCl), neutralizarea excesului de acid și titrarea acidului carboxilic, după o prealabilă blocare cu formaldehidă a amoniacului care rezultă. Metoda este aplicată și la comprimate, după o prealabilă extracție în acetonă.

De asemenea este citată și o metodă de titrare în mediu neapos, bazată pe același principiu. Aici desfacerea produsului se efectuează prin fierbere cu metoxilat de sodiu 0,1 n în benzen-metanol, în mediu de piridină, și retitrarea excesului de metoxilat cu acid benzonic 0,1 n, în prezența albastrului de timol ca indicator.

În literatura oficializată, determinarea cantitativă se efectuează prin dozarea de azot, iar la comprimate, prin extracția cu alcool și determinarea reziduului obținut.

Spre deosebire de aceste metode care necesită mult timp și reactivi numeroși, E. Maggiorelli propune o metodă spectrofotometrică bazată pe

reacţia cu p. dimetilaminobenzaldehidă. Autorul aplică metoda şi la comprimate. Metoda este rapidă şi, după indicaţiile autorului, erorile sînt de maximum 3 %.

Cercetările noastre s-au îndreptat spre stabilirea unui procedeu, care, în afară de reproductibilitatea rezultatelor, specificitate, rapiditate, să poată fi aplicat în orice laborator de control.

În acest scop am aplicat procedeul pus la punct de noi într-o lucrare pentru etiluretan, bazaţi pe faptul că gruparea carbamoil — $C\begin{smallmatrix}\nearrow O \\ \searrow NH_2\end{smallmatrix}$, sub acţiunea agenţilor alcalini, dă un cianat alcalin.

Cercetările ne-au condus la stabilirea condiţiilor optime de titrare în ceea ce priveşte cantităţile necesare de reactivi, timpul de reacţie şi indicatorul optim, a cărui zonă de viraj a fost verificată potenţiometric.

Partea experimentală

Reactivii necesari:

— Soluţie 0,5 n KOH alcoolic.

— Soluţie 0,5 n HCl.

— Indicator mixt: fenolftaleină + galben de alizarin în proporţie de 4 : 1.

Tehnica metodei

Se cîntăresc la balanţa analitică aproximativ 0,60 g substanţă, într-un flacon de titrare de 300 ml, cu refrigerent ascendent; se adaugă încet 25 ml soluţie 0,5 n KOH alcoolic şi se menţine la fierbere pe baie de nisip timp de 90 de minute. După răcire, se adaugă 5—6 picături de indicator şi se titrează cu HCl 0,5 n de la roşu la galben net.

În acelaşi timp se efectuează o probă martor, cu 25 ml KOH alcoolic.

1 ml KOH 0,5 n corespunde la 0,0548 g Meprobamat.

Procedeul stabilit a fost aplicat şi la comprimate, fără să necesite o prealabilă extracţie a principiului activ.

Experimentările s-au efectuat pe produse străine ca: Meprobamat Crinoplast — Milano, comprimate Perequill—Italia, comprimate Andaxin—Budapesta, comprimate Meprobamat—Franţa, comprimate Milton—Anglia şi comprimate Meprobamat Dawson—Londra (Anglia), comprimate Carbaxin—R.P.R.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul următor:

Tabelul I

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită		Eroare faţă de M	Observaţii
		în g	în %		
1	0,6101	0,6017	98,69	−0,10	$n = 10$
2	0,6248	0,6168	98,78	−0,01	M = 98,79
3	0,6254	0,6202	99,16	+0,37	$S_M = \pm\ 0,066$
4	0,6277	0,6198	98,80	+0,01	
5	0,6078	0,6153	98,79	0,00	$S = \pm\ 0,208$
6	0,5898	0,5828	98,82	+0,03	$\alpha = 0,95$
7	0,6244	0,6153	98,54	−0,25	$t_\alpha = 2,26$
8	0,6100	0,6043	99,06	+0,27	
9	0,5692	0,5604	98,46	−0,33	A % = 98,79±0,148
10	0,6203	0,6129	98,81	+0,02	

Concluzii

Pentru produsul Meprobamat s-a pus la punct un procedeu simplu de titrare volumetrică, bazat pe hidroliza produsului cu KOH 0,5 n alcoolic și titrarea excesului de KOH în prezența unui indicator mixt stabilit, a cărui zonă de viraj a fost verificată potențiometric.

Față de metodele existente în literatură, procedeul stabilit în condițiile arătate dă rezultate reproductibile, cu erori ce nu trec de $\pm$ 0,5%.

Procedeul se aplică și la comprimate, fără a fi necesară o extracție prealabilă și poate fi folosit în orice laborator de control, deoarece aparatura și reactivii folosiți sînt uzuali.

BIBLIOGRAFIE

* * * — *Boll. chim. farm.*, 1958.
* * * — *Drogus stabdards*, 1954, nr. 25, p. 89.
* * * — *J. Pharm. (Lond.)*, 1960, nr. 4.
* * * — *Analyst*, 1940, tom 65. p. 3.
* * * — Brit. Pharm. Codex, 1959, p. 443.
* * * — *Farmaco*, 1958, nr. 12, p. 656.
* * * — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1956, nr. 11, p. 752.

Indicele de clasificare: 615.789 Meprobamat: 545

REFERAT

EXTRACT SICC. DE *RUBIA TINCTORUM*, **G. K. Nikonov**, Apt. Delo, 1962, nr. 2, p. 31

Planta este cunoscută din antichitate, fiind folosită ca diuretic și colorant; în plus, se cunoștea rolul ei pozitiv în osteoformare, precum și în tratamentul icterelor. În medicina populară a multor țări, roaiba se folosește ca leac pentru rahitism, dureri în articulații, nefroze, nefrite, ca diuretic, cicatrizant etc.

Principii activi ai rădăcinilor de *Rubia tinctorum* sînt derivați ai oxi- și oxi-metil-antrachinonei, care se găsesc atît în stare liberă, cît și combinați sub formă de glucozizi. Glucozizii de *Rubia tinctorum* sînt puțin cunoscuți. Ei sînt ușor solubili în apă, puțin solubili în alcool și insolubili în solvenți organici cu polaritate redusă (cloroform, eter etc.). Dintre ei, cel mai bine cercetat a fost acidul rubenitrinic (6-β-d-xilozidalizarină), cu formula generală $C_{25}H_{26}O_{13}$, care este un produs de hidroliză parțială a unui poliozid mai complex, deoarece separarea lui precede o hidroliză acidă incompletă.

Dintre produsele hidrolizei complete a extractelor s-au identificat 5 derivați antrachinonici: alizarina, purpurina, pseudopurpurina, xantopurpurina și rubiadina — produși insolubili în apă și ușor solubili în solvenți organici. În afară de substanțe colorante, rădăcina mai conține zahăr (15%), acid citric, tartric, malic, proteine și substanțe pectice.

Ca formă medicamentoasă principală, în experiențele de laborator și cercetările clinice s-a folosit rădăcina plantei, bine mărunțită. La administrarea acestei pulberi, în urina bolnavilor au apărut acidul rubenitrinic și alți coloranți hidrosolubili. Pe baza acestui fapt s-a tras concluzia că proprietățile curative ale plantei *Rubia tinctorum* sînt determinate de glucozizi.

Autorul a efectuat cercetări, cu scopul de a crea o formă medicamentoasă îmbogățită la maximum în principii activi.

Acidul rubenitrinic și diferitele fracțiuni ale glucozizilor purificați au fost separați cu plumb, după metoda Klein. Din 4,850 kg de rădăcini uscate s-au obținut 4,77 g acid rubenitrinic și 23,85 g amestec de genine. Suma glucozizilor Bergami, eliberați de genine, s-a obținut după următoarea metodă: rădăcinile uscate și mărunțite s-au fiert de două ori timp de 2 ore, cu alcool etilic 96%. Extractele fierbinți s-au filtrat, evaporat la vid pînă la 1/10 din volumul inițial și apoi s-au lăsat la frigider timp de 5 zile. Precipitatul cristalin, de culoare roșie-cenușie, a fost separat prin filtrare, spălat cu alcool rece și apoi uscat la aer.

Cu ajutorul cromatografiei, pe hîrtie s-a constatat că în compoziția pulberii obținute din cristale intră: antraglucozizi, o substanță necunoscută și urme de genină. Determinarea derivaților antrachinonici, în raport cu geninele (după metoda Nikonov și Sapunov), a arătat proporția de 2—7%. Randamentul extractului, în raport de proveniența materiei prime, a oscilat între 10 și 25%.

Studiul farmocologic asupra substanțelor obținute a arătat că solubilitatea maximă și toxicitatea minimă se observă la așa-numita sumă crudă a glucozizilor. Din cauza conținutului redus în derivați antrachinonici, autorii au denumit acest preparat extract sicc de *Rubia tinctorum*.

În experiențele efectuate la diferite clinici, preparatul a fost întrebuințat sub formă de comprimate de 0,25 g, din care se administrau 2—3/zi. Perioada de tratament a fost de 15—30 de zile. Ca rezultat al tratamentului, la majoritatea bolnavilor, s-a observat eliminarea de nisip și calculi mici, o îmbunătățire simțitoare a compoziției urinii, cu scăderea piuriei și dispariția hematiilor. Preparatul nu a avut efect asupra calculilor mari din vezica urinară.

O. Ștefănescu

DIN ACTIVITATEA FILIALELOR U.S.S.M.

Activitatea filialelor s-a efectuat în cursul anului 1962 după cum urmează:

FILIALA REGIONALĂ BRAŞOV

În ianuarie 1962 au ţinut adunarea în care s-a prezentat următoarea ordine de zi:

— *Farm. dr. C. Crişan:* „Darea de seamă asupra activităţii secţiei pe 1962".
— *Farm. Mioara Costea:* „*Anticoagulante*".

În cursul lunii februarie tov. *prof. I. Manta* de la I.M.F., Cluj, a ţinut referatul intitulat: „Date noi în biochimia celulară".

Martie 1962

— *Farm. Avram Tavitian:* „Hepatita epidemică".
— *Farm. Victoria Dobre:* „Xilina".

FILIALA REGIONALĂ ORADEA

Şedinţa din 1.II.1962
— *Farm. Cornelia Vintilă.* Antibioticele folosite curent în farmacie.
— *Farm. Ileana Gheorghesi* şi *farm. Akos Ernest:* „Medicamente noi, Nefrix şi Cetapolin".

FILIALA ARAD

Ianuarie 1962

— *Farm. Schramco C.:* „Despre aplicarea ultrasunetelor în farmacie".
— *Colectivul Farmaciei nr. 76:* Rezolvarea unor recepte magistrale dificile".

Februarie 1962

— *Farm. Z. Szepsy:* „Aspecte din trecutul farmaciei arădene".
— *Farm. E. Angelescu:* „Despre reţete magistrale cu rezolvare dificilă".

Martie 1962

— *Farm. Ion Arvinte:* „Folosirea balsamului de Propolis în terapeutică".

FILIALA ARAD

Ianuarie 1962

— *Farm. Rizea Constantin:* „Principii activi din *Rauwolfia serpentina*".

Februarie 1962

— *Farm. Ana Voiculescu:* „Conservarea medicamentelor".
— *Farm. Felicia Haret:* „Medicamente noi Nefrix, Nefrotest şi Raunervil".

Martie 1962

— *Farm. Elena Penescu:* „Medicamente cu nucleu sterolic".

FILIALA REG. MUREŞ — AUTONOMĂ MAGHIARĂ

25.I.1962.

— *Farm. Gh. Mărăşoiu, D. Constantinescu, A. Aliman, Cristescu:* — „Precizări asupra preparării şi termenului de conservare al unor soluţii oficinale".

— *Chim. A. Blazsek., M. György:* „Determinarea complexometrică a mercurului în unele medicamente anorganice şi organice".

— *Czégeni J.:* „Cercetări recente în legătură cu structura proteinelor".

22.II.1962: Simpozion cu tema *„Apele minerale"*.

— *Dr. P. Soos:* „Importanţa activităţii lui Than Karoly în domeniul analizei apelor minerale".

— *Dr. P. Soos, I. Ristea, L. Vîrî:* „Analiza apelor minerale din Covasna I".

— *I. Csegedi, I. Ristea, dr. P. Soos, L. Vîrî, A. Blaszek, L. Makai:* „Analiza apelor minerale din Covasna II".

— *Dr. P. Soos, I. Csegedi, L. Vîrî, I. Ristea, A. Blaszek, L. Makai:* „Analiza apelor minerale din băile Homorod".

— *L. Vîrî:* „Analiza polarografică a unor microelemente din apele minerale din Covasna şi Băile Homorod".

— *Gh. Gündisch,* dr. *L. Balogh, B. Barbas:* „Conţinutul în radon şi în radiu al apelor minerale mai importante din Bilbor".

— *E. Szabo, dr. Balogh:* „Conţinutul în radon al unor surse naturale de bioxid de carbon din Valea Oltului".

— *Zs. Szabo-Selényi, M. Székely:* „Analiza apelor din Bilbor".

— *Zs. Szabo-Selényi:* „Analiza unor ape minerale din raionul Gheorghieni".

29.III.1962

— *L. Fülöp, A. Blazsek:* „Determinarea complexometrică a hipofosfiţilor I".

— *G. Konrad, A. Konrad* (Farmacia nr. 29, Deda): „Cercetarea substanţelor antibiotice din *Lycoperdon Hyemale*".

— *L. Adam, M. Hinta:* „Dozarea derivaţilor anteacenici în *Rumex alpinum* L.".

— *J. Veréph, L. Fülöp:* „Determinarea complexometrică a hexafosfatului".

Simpozionul de farmacie de la Piteşti

15 — 16 iunie 1962

În zilele de 15 şi 16 iunie 1962 a avut loc în oraşul Piteşti desfăşurarea lucrărilor Primului simpozion regional de farmacie cu tema: „CALITATEA MEDICAMENTULUI".

La desfăşurarea lucrărilor au participat reprezentanţii organelor locale de partid şi de stat, ai Prezidiului C.C.S. al muncitorilor sanitari, delegaţi ai D.G.F., reprezentanţi ai corpului didactic din I.M.F. Bucureşti precum şi delegaţi din toate regiunile ţării.

Tema dezbătută cu ocazia lucrărilor prezentate reflectă sarcinile trasate de Directivele celui de-al III-lea Congres al P.M.R., pentru obţinerea unor produse de calitate.

Lucrările au fost deschise de preşedintele U.S.S.M. Filiala Argeş, care arăta că, îmbunătăţirea stării sănătăţii publice constituie principalul scop al farmacistului. Tov. Tuiu, membru în Biroul Comitetului P.M.R., Argeş, arăta că în ramurile principale de producţie farmaceutice s-au îndeplinit sarcinile de plan datorită măsurilor luate de Partid şi Guvern. Dezvoltarea continuă a ştiinţelor medicale constituie activitatea cadrelor sanitare la care contribuţia farmaciştilor este din ce în ce mai mare.

După salutul delegaţilor s-a trecut la desfăşurarea lucrărilor.

În prima zi, lucrările s-au axat mai mult pe probleme legate de rezolvarea unor prescripţii medicale în scopul obţinerii unor produse farmaceutice de calitate. Referatul prezentat de prof. Gh. Ciogolea a analizat succesele chimiei analitice în urmărirea calităţii produselor şi în rezolvarea celor mai complicate probleme de tehnică, farmaceutică. Prof. P. Ionescu-Stoian, prof. Popescu Constantin etc., în ex-

punerile făcute, au adus contribuţii deosebit de utile pentru obţinerea unor produse farmaceutice care să-şi păstreze nealterate proprietăţile farmacologice.

Cadrele farmaceutice ale Regiunii Argeş au prezentat rezolvarea unor probleme ivite în prepararea unor prescripţii medicale, analizînd toate posibilităţile tehnico-ştiinţifice pentru produse a căror eficienţă terapeutică să fie menţinută cît mai mult timp.

Ziua a doua desfăşurării lucrărilor a arătat în continuare aceeaşi preocupare a cadrelor farmaceutice din alte regiuni, arătîndu-se prin aceasta că printr-o colaborare strînsă a farmaciştilor se pot obţine produse uniforme şi de calitate superioară. Participarea cu lucrări a farmaciştilor din Regiunea Oltenia a dovedit că numai printr-o colaborare strînsă a cadrelor farmaceutice din reţea se vor putea rezolva cu succes cele mai deosebite prescripţii medicale pentru a putea oferi bolnavului un produs eficient.

Problemele dezbătute cu ocazia acestei manifestări a cadrelor farmaceutice din Regiunea Argeş au trezit un interes deosebit.

Participanţii la discuţii au scos în evidenţă nivelul ridicat al lucrărilor prezentate, din care se desprind măsurile concrete pentru îmbunătăţirea calităţii produselor. Prof. Ioanid analizînd în mod critic lucrările farmaciştilor din Regiunea Argeş, scoate în evidenţă legătura indestructibilă dintre latura ştiinţifică şi practică, îndrumînd pe farmacişti să continue în viitor pe aceeaşi linie, pentru că numai astfel munca lor va fi încununată de succes.

Reprezentantul M.S.P.S., farm. M. Georgescu, arăta că problemele majore legate de calitate medicamentelor discutate cu ocazia Simpozionului de farmacie de la Piteşti reprezintă un salt calitativ deosebit în activitatea farmacistului din reţea.

Farm. Gh. Maraşoiu, directorul adjunct al I.S.C.F.C.M., a arătat că munca de cercetare la nivelul oficinei o constituie preocuparea pentru obţinerea unor produse superioare.

În încheierea lucrărilor, prof. P. Ionescu-Stoian subliniază că simpozionul a fost orientat pe teme actuale şi că obiectivele urmărite au fost atinse prin:

— Lucrările prezentate de farmacişti din reţea, în care se evidenţiază preocuparea de a studia şi rezolva probleme de tehnica farmaceutică care survin la receptura în cadrul variatelor prescripţii medicale. Aceste studii experimentale constituie o nouă etapă în creşterea cadrelor farmaceutice, care, pe lîngă referate de orientare, abordează probleme de cercetare generate de practica farmaceutică.

— Schimbul de experienţă rezultat prin lucrările prezentate de cadrele farmaceutice din Regiunea Argeş şi din Regiunea Oltenia va avea influenţa favorabilă asupra calităţii medicamentelor preparate în farmacii.

Referatele prezentate de cadrele de farmacişti din învăţămînt au adus orientări noi în metodologia de control a medicamentelor şi în normele de calitate pentru principalele forme farmaceutice; ele constituie un îndreptar în munca farmaciştilor şi aplicarea lor va contribui la îmbunătăţirea calităţii medicamentelor.

Din discuţii s-au desprins noi propuneri pentru îmbunătăţirea muncii Secţiei de farmacie a Filialei U.S.S.M. Argeş;

— Continuarea şi dezvoltarea cercetărilor legate de problemele ivite în munca la receptura şi activizarea unui număr cît mai mare de farmacişti în studierea problemelor de tehnică farmaceutică în scopul preparării de medicamente de calitate cît mai bună.

— Realizarea unei legături cît mai strînse între corpul farmaceutic şi cel medical, pentru ca în colectivele mixte să se abordeze probleme legate de terapeutică.

— Continuarea şi întărirea legăturii cadrelor didactice din învăţămînt, cu specialiştii din institutele de cercetări în scopul discutării şi orientării în problemele farmaceutice majore şi de actualitate.

— Antrenarea laboratorului de controlul medicamentelor în sprijinirea rezolvării problemelor de tehnică farmaceutică şi difuzarea materialului sub formă de scrisori metodologice în toată reţeaua regiunii.

— Activizarea laboratorului de controlul medicamentelor şi a meselor de analiză în urmărirea mai îndeaproape a calităţii medicamentelor realizate în farmacii.

— Organizarea unei şedinţe regionale festive consacrată centenarului Farmacopeei romîne.

Cuvîntul de închidere a lucrărilor Simpozionului de farmacie de la Piteşti a fost rostit de dr. E. Ştefănescu, medicul şef al regiunii, care a subliniat impor-

tanța deosebită a tematicii dezbătute, izvorîtă din Directivele celui de-al III-lea Congres al P.M.R.

În cuvîntul său, vorbitorul a spus între altele: realizările obținute în munca științifică de corpul de farmaciști din Regiunea Argeș, reprezintă grija atentă și sprijinul acordat de organele și organizațiile de partid și de către Comitetele executive ale Sfaturilor populare din regiune.

Conținutul referatelor și al discuțiilor purtate reflectă orientarea corectă a activității farmaciștilor pentru rezolvarea necesităților legate de cerințele imediate ale practicii medicale.

Abordarea acestor teme prezentate și dezbătute la un înalt nivel științific, degajînd în același timp un puternic simț de răspundere profesicnal și cetățenesc, reflectă, fără îndoială, creșterea calității muncii farmaciștilor.

Participarea corpului didactic de la I.M.F. București, precum și participarea cadrelor de conducere ale O.F.R.-urilor din țară și capitală, au asigurat calitatea lucrărilor simpozionului și au rezolvat cu competență problemele ridicate.

Va trebui să depunem eforturi susținute pentru o colaborare permanentă și dăruirea unei întregi pregătire și conștiințe profesionale pentru redarea sănătății oamenilor muncii.

În concluzie, dr. E. Ștefănescu, aduce mulțumiri Comitetului regional P.M.R. și Comitetului executiv regional Argeș pentru grija și sprijinul eficient acordate sectorului medico-farmaceutic din regiune.

De asemenea, aduce mulțumiri corpului didactic al I.M.F. București, M.S.P.S., Consiliului Central al Sindicatelor Muncitorilor Sanitari, delegaților din țară și din capitală cît și farmaciștilor din regiune, pentru contribuția adusă la nobila și umana muncă de apărare a sănătății oamenilor muncii din patria noastră.

CĂRŢI NOI INTRATE ÎN BIBLIOTECA CENTRULUI DE DOCUMENTARE MEDICALĂ

CERKES, A. I. i MELNIKOVA, V. F. Posobie po farmakoterapii (Manual de farmacologie). Kiev, G.M.I.U.S.S.R., 1961, 552 p.
615.1

Cota 615.1 / C 36
Cota CDM 13750

KOGAN, I. B. Poliarograficeski analiz v promîslennosanitarnoi himii (Analiza polarografică în chimia industrial-sanitară). Moskva, Medghiz, 1961, 152 p.
545.33:615

Cota 545.3 / K 67
Cota CDM 13751

*** Lekarstvennîe preparatî (Preparate medicamentoase). (Kratkie annotaţii). 2 izdanie. Minsk, I.A.N.B.S.S.R., 1961, 412 p.
615.13

Cota 615.13 / L 42
Cota CDM 13760

MURAVIEV, I. A. Ucebnik tehnologhii lekarstv i galenovîh preparatov (Manual de tehnologie a medicamentelor şi preparatelor galenice). Moskva, Medghiz, 1961, 783 p. cu ilustr.
615.11

Cota 615.11 / M 96
Cota CDM 13762

NATRADZE, A. G. Proizvodstvo lekarstvennîh preparatov i izdeli mediţinskoi tehniki v 1959—1965 g (Producţia preparatelor medicamentoase şi articolelor medicamentoase şi articolelor de tehnică medicală în 1959—1965).
615.4

Cota 615.4 / N 26
Cota CDM 13808

*** New soviet surgical apparatus and instruments and their application (Aparate noi şi instrumente sovietice şi aplicarea lor). Edited by M. G. Anan'yev. Oxford, Pergamon Press, 1961, X + 222 p. cu ilustr.
616.471

Cota 615.47 / N 56

MISIN, V. P. i PRJEBOROVSKI, I. S. Praktikum po fiziceskoi i kolloidnoi himii (Îndreptar practic de chimie fizicală şi coloidală). Moskva, I.I.I.S., 1961, 54 p.
541.18(014)

Cota 54 / M 79
Cota CDM 13754

STEPANENKO, B. N. Kurs ofganiceskoi himii (Curs de chimie organică). 2 izdanie. Moskva, Medghiz, 1961, 595 p. cu ilustr.
547

Cota 547 / S 83
Cota CDM 13761

*** Traité de biochimie générale (Tratat de biochimie generală). Tome 1/1,2. Paris, Masson et Cie., 1959. 2 vol. Tom 1/1. Composition chimique des organismes (Compoziția chimică a organismelor). 707 p. Tom 1/2. Composition chimique des organismes (Compoziția chimică a organismului), p. 707—1475.
577.1

Cota 577.1
T 80

*** Biochimie médicale (Biochimia medicală). Sixième édition. Fasc. 1—3. Paris, Masson et Cie., 1959—1961. 3 vol. Fasc. 1. Les constituants de la matière vivante (Constituantele materiei vii), 1959, 237 p. + X p. Fasc. 2. Enzymes et métabolismes (Enzime și metabolisme). 1960, p. 239—519 + XIII p. Fasc. 3. La cellule, les tissus, les organes, les humeurs, les sécrétions (Celula, țesuturile, organele, umorile, secrețiile) 1961, p. 523—909, + XIV p.

Cota 577.1
B. 53
C.48/62

SIMANKO, A. I. i MELNICENKO, A. K. Organizațiia farmațevticeskovo dela (Organizarea farmaceutică). 2 izdanie. Moskva, Medghiz, 1961, 356 p.
614.27

Cota 614.27
S 56
Cota CDM 13773

*** Toksikologhiia novîh promîșlennîh himiceskih veșcestv (Toxicologia noilor substanțe chimice industriale). Vîpusk 1. Moskva, Medghiz, 1961, 1 vol. Vol. 1, 113 p.
615—099 : 677.47
613.6:677.47

Cota 615.9
T 69
Cota CDM 13774

JIRIAKOV, V. G. Organiceskaia himiia (Chimie organică). Moskva, G.N.T.I.H.L., 1961, 380 p. cu ilustr.
547

Cota 547
J 52
Cota CDM 13832

LINDNER, ROLAND Kern- und Radiochemie (Chimie nucleară și radiochimie. Baze, metode practice și aplicare tehnică). Berlin- Göttingen-Heidelberg, Springer, 1961, XII + 369 p.
541.2

Cota 541.2
L 63

*** Progress in medicinal chemistry. Edited by G. P. Ellis and G. B. West (Progrese în chimia medicală). London, Butterworths 1961, 1 vol. vol. 1, IX + 262 p. cu ilustr.
61:54
54:61

Cota 61
P 94

*** Mițerin (Eksperimentalnoe izucenie i rezultatî kliniceskovo ispîtaniia). Micerina (Studiu experimental și rezultatele verificării clinice). Moskva, Medghiz, 1961, 308 p. cu ilustr.
615.779.93 Micerina

Cota 615.779
M 89
Cota CDM 13870

R E F E R A T E

COMPONENŢII HEXOZAMINICI AI COMPUSULUI DE TIPUL MUCOPROTEIDELOR DIN POLENUL DE PORUMB, **B. N. Gladîşev**, Biohimija, 1962, nr. 2, p. 240

Comunicarea aduce date noi cu privire la prezenţa în ţesuturile plantelor superioare a componenţilor hexozaminici de tipul mucoproteidelor. Cercetarea s-a efectuat pe polen de porumb. În cursul cercetărilor s-a conturat o metodă de separare a mucoproteidelor, care poate constitui baza pentru punerea la punct a unor metode mai fine şi mai perfecte de separare a acestor compuşi din ţesuturile vegetale.

Trebuie remarcat faptul că aceste cercetări cu caracter de depistare s-au efectuat cu ajutorul metodei rapide şi specifice de determinare a aminozaharurilor din materialul biologic. Prin această metodă, după prezenţa sau absenţa zaharurilor din hidrolizatele cu soluţii de HCl 6 N ale fracţiunilor separate în cursul analizei, s-a constatat prezenţa sau absenţa componenţilor hexozaminici din aceste fracţiuni. În acest mod s-au cercetat toate fracţiunile, începînd cu fracţiunea care precipită cu acidul tricloracetic, pînă la fracţiuni care s-au dovedit a fi mucoproteide.

Se descrie metoda de separare a mucoproteidelor din ţesuturile vegetale. Toate operaţiile cu soluţii apoase acide s-au efectuat la rece (4—5°).

Polenul a fost extras de 2 ori cu o soluţie de etanol de 80%, uşor acidulată cu HCl 0,075 N pentru eliminarea substanţelor balast şi inclusiv a substanţelor de natură lipidică. Greutatea iniţială a polenului fixat şi uşor uscat cu acetonă era de 102 g. După extracţie şi uscare cu acetonă şi eter, au rămas 53 g.

Pentru separarea mucoproteidelor din polen s-a folosit etapa iniţială, întrucîtva modificată de autor, a metodei Manski şi Kozdroj. Prelucrat ca mai sus, materialul se introducea într-o soluţie de uree 30% în NaOH 1%; după o agitare de 10—15 minute şi încălzire la baia de apă pînă la 60°, timp de 20 de minute (agitînd din cînd în cînd), se lăsa să se răcească. După răcire, restul nedizolvat în soluţia de uree a fost separat prin centrifugare şi spălat cu o soluţie de uree răcită. A urmat o nouă centrifugare. Restul rămas nedizolvat a fost aruncat.

Centrifugatele astfel obţinute au fost supuse dializei timp de 48 de ore pentru eliminarea ureei. S-au adăugat acid tricloracetic şi acid clorhidric, s-a spălat cu acetonă şi eter şi apoi s-a uscat la exicator. Preparatul obţinut a fost dizolvat într-un amestec de apă cu fenol (1:1). După ce a fost adăugat etanolul, s-a alcalinizat şi s-a tratat cu acetonă şi eter. După centrifugare, s-a uscat la exicator. Operaţia a fost repetată de cîteva ori.

Din polenul de porumb au fost separate două fracţiuni ale mucoproteidelor. Prima fracţiune a mucoproteidelor se precipită din apă cu etanol, iar cea de a doua cu etanol alcalinizat. Cele două fracţiuni au relevat o omogenitate şi o mobilitate practic identică la electroforeza pe hîrtie.

În concluzie, autorul a demonstrat că componentele hexozaminice de tipul mucoproteidelor, depistate pînă în prezent numai la animale, intră de asemenea şi în compoziţia ţesuturilor plantelor superioare.

S. Apostolescu

PURIFICAREA ASPARAGINAZEI BACTERIENE PRIN CROMATOGRAFIA PE COLOANA DE CARBOXIMETILCELULOZĂ, **A. I. Nikolaev, S. R. Mardaşev**, Biohimija, 1962, vîp. 2, p. 330

În lucrare, autorii îşi propun cercetarea caracteristică cantitativă a gradientului concentraţiei de-a lungul coloanei şi a unei noi caracterisici cromatografice a substanţelor — constanta de eluare.

Se descrie partea teoretică a modului de creare a gradientului de concentrație, propus de Porr, făcîndu-se o critică a metodei. Autorii propun ca pentru caracterizarea gradientului de-a lungul coloanei să se folosească ca unitate de măsură concentrația soluției pe unitatea de lungime de coloană.

Activitatea asparaginazică s-a determinat după metoda Mardașev și Lostrova, iar proteinele după metoda Lowry. S-a pregătit apoi extractul-pulbere acetonică de *B. cadaveris*.

Carboximetilceluloza a fost sintetizată după metoda Paterson și Sober, după care s-a trecut la pregătirea coloanei și la cromatografiere.

Aprecierea gradientului de eluare după lungimea coloanei permite o pregătire minuțioasă a experienței, precum și compararea rezultatelor obținute în diferite condiții. Măsurarea gradientului după lungimea coloanei, permite introducerea unei noi caracteristici cromatografice a substanței, și anume constanta de eluare K.

Condițiile experimentale de care depinde constanta de eluare sînt: mărimea gradientului, concentrația inițială a soluției, natura și felul adsorbantului, natura eluantului și compoziția amestecului de fracționat.

La cromatografierea extractului de *B. cadaveris* pe coloana de carboximetilceluloză s-au obținut 5 fracțiuni de asparaginază. Preparatul de asparaginază obținut de autori posedă o activitate specifică de 250 ori mai mare decît activitatea extractului inițial.

O. Ștefănescu

DESPRE FARMACOLOGIA CAMFONIUMULUI, **A. M. Rusanov, G. A. Bolșakova,** Farmakol. i Toksikol., 1962, nr. 2, p. 163

Autorii au cercetat o serie de derivați ai camfidinului. Cea mai pronunțată acțiune gangliolitică a fost constatată la dimetildiiodat-N-dimetilpropil camfidin, denumit camfonium.

Camfoniumul este o pulbere albă, cristalină, fără miros, gust amar, ușor solubil în apă. Are greutatea moleculară de 522 și punctul de fuziune la 240°. Soluțiile apoase sînt stabile și nu se descompun la sterilizare. Reacția lor este neutră.

Acțiunea gangliolitică a camfoniumului s-a cercetat la pisici pe ganglionul simpatic cervical superior, plexul solar și pe ganglionii parasimpatici ai inimii.

Rezultatele experiențelor au demonstrat că transmiterea excitației nervoase prin ganglionii parasimpatici ai inimii se deregleează la o administrare a preparatului în doze de 0,01 mg/kilocorp. În doze de 0,1—0,2 mg/kilocorp se îngreunează transmiterea excitației și în ganglionii simpatici. Durata acțiunii camfoniumului în acest caz este de 2—3 ore și crește o dată cu creșterea dozei administrate. Efectul gangliolitic al camfoniumului crește treptat, atingînd maximul după 30—60 de minute.

Avînd în vedere posibilitatea folosirii camfoniumului în scopul scăderii tensiunii arteriale, s-a cercetat acțiunea lui hipotensivă. S-a dovedit că efectul hipotensiv al camfoniumului se manifestă în diferite condiții de aplicare. Trebuie remarcat faptul că în experiențele efectuate atît pe animalele narcotizate, cît și pe cele normale, camfoniumul are o acțiune prelungită, administrat fiind atît parenteral, cît și peroral.

Camfoniumul nu provoacă acumulări în organism și obișnuință. Administrat repetat, în fiecare zi, timp de 14 zile, efectul hipotensiv s-a instalat la animale în aceeași măsură, ca și în experiențele în care a fost administrat în doză unitară.

Pe fondul acțiunii camfoniumului, se păstrează și chiar se intensifică acțiunea adrenalinei asupra tensiunii arteriale. Reacția la administrarea acetilcolinei în cazul acesta nu se modifică. Administrarea preliminară a atropinei nu exercită nici o acțiune asupra efectului hipotensiv al camfoniumului.

Aceste observații pledează pentru faptul că efectul hipotensiv al camfoniumului nu este legat de acțiunea lui asupra structurilor adrenoreactive și m-colinoreactive ale organismului.

Scăderea tensiunii arteriale, care survine după administrarea camfoniumului, este determinată de proprietățile m-colinolitice ale preparatului, deoarece durata și profunzimea hipotensiunii coincid cu durata și profunzimea acțiunii gangliolitice a preparatului.

Camfoniumul blochează transmiterea reflexă a excitației în zonele reflexogene carotidice. În doze mari, el exercită o acțiune pronunțată inhibitoare asupra transmiterii neuromusculare. Restabilirea conductibilității impulsurilor nervoase în ganglioni survine la

diferite termene după administrare și depinde de doza administrată.

Spre deosebire de hexoniu și mecamină, camfoniumul posedă o acțiune mai puternică și mai prelungită. Preparatul cercetat posedă o largă acțiune terapeutică, toxicitatea sa fiind de 4—5 ori mai mică decît a hexoniului și de 6—7 ori mai mică decît a mecaminei.

S. Apostolescu

METODA COLORIMETRICĂ DE DETERMINARE A DERIVAȚILOR CUMARINICI, **L. K. Stahorskaia,** Apt. Delo, 1962, nr. 2, p. 44

Pentru determinarea cantitativă a furocumarinelor din materia primă vegetală, există două metode: o metodă gravimetrică, care permite determinarea sumei cumarinelor extrase din plante, și o metodă colorimetrică, cromatografică.

Prima metodă nu este întotdeauna eficace, deoarece o serie de substanțe conținute în plante se extrag cu aceiași solvenți care servesc și la extragerea furocumarinelor. Prin a doua metodă se pot obține numai date aproximative.

Principiul metodei propuse de autor constă în capacitatea furocumarinelor de a rupe inelul lactonic, reacție care duce la eliberarea grupei fenolice și care dă o colorație smeurie cu diazoparanitroanilina. Astfel, la baza metodei stă același principiu, ca și la determinarea cumarinei. Această metodă a fost posibilă numai după stabilirea identității chimice a cumarinei cu cea a furocumarinei. Totodată a fost necesar să se modifice metoda de mai sus, deoarece reacția cu diazoparanitroanilina nu o dă numai cumarina, ci și fenolii, flavonele, precum și uleiurile eterice care conțin fenoli.

Pentru înlăturarea acestor substanțe, materia primă a fost tratată în prealabil cu apă fierbinte, fapt care a dus la înlăturarea uleiurilor eterice, a fenolilor liberi hidrosolubili, precum și a derivaților flavonici; derivații cumarinici, care sînt practic insolubili, au rămas pentru prelucrare.

S-a constatat că cea mai intensă colorație pentru furocumarina pimpinelină, cu diazoparanitroanilină, se observă la tratarea cu o soluție de carbonat de sodiu 1,4%. Pentru determinarea intensității colorației obținute, autorii au folosit o metodă mai obiectivă, și anume metoda fotocolorimetrică.

Materia primă vegetală se eliberează de fenoli și uleiuri eterate, tratînd 100 g plantă mărunțită cu 5—7 ml apă fierbinte. Se încălzește pe baia de apă la fierbere timp de 30 de minute. Extractul astfel preparat se filtrează, se spală de cîteva ori cu apă fierbinte și din nou se încălzește pe baia de apă la fierbere, timp de 15 minute. Se filtrează și se spală din nou. Filtratul nu trebuie să dea reacție pentru fenoli.

Se determină apoi furocumarina. Pentru aceasta, apa se elimină complet, iar reziduul se spală cu 5 ml soluție de carbonat de sodiu 1,4%. Se încălzește pe baia de apă timp de 2 ore. Extractul obținut se filtrează după răcire. Într-o eprubetă se iau 0,20 ml extract, se completează pînă la 1 ml cu soluție de carbonat de sodiu 1,4% și se adaugă 1 ml reactiv (paranitroanilină clorhidrică). Intensitatea colorației a fost măsurată cu un fotocolorimetru F.E.K.-2 la cuva de 3,055 ml, folosind filtrul verde cu o lungime de undă de 500—600 mμ. Lectura se face pe tamburul din dreapta. În privința calculului, autorul dă un exemplu.

O. Ștefănescu

AVIZ IMPORTANT

IN ATENŢIA CITITORILOR REVISTEI

Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică anual un număr de 19 reviste.
Începînd cu nr. 1/1963 revistele vor fi difuzate numai prin intermediul Uniunii Societăţilor de Ştiinţe Medicale.

Instituţiile sanitare şi personalul medico-sanitar se pot abona pentru anul 1963 la reviste prin filialele şi subfilialele U.S.S.M. sau direct la U.S.S.M. — Publicaţii, Bucureşti, str. Progresului 8, raion 16 Februarie, indicînd localitatea şi adresa exactă unde vor să primească revistele.

Revistele se pot obţine numai prin abonamente.

Costul abonamentelor va fi achitat la sediul filialelor şi subfilialelor U.S.S.M. sau poate fi trimis prin mandat poştal la U.S.S.M.-Publicaţii.

Pentru a vă asigura întreaga colecţie a revistelor care vă interesează, abonaţi-vă din timp, respectînd termenele indicate mai jos. Nu se primesc abonamente pentru **termene mai scurte de 3 luni.**

Nr. crt.	Denumirea publicaţiei	Numărul apariţiilor anuale	Preţul abonamentului		
			3 luni	6 luni	12 luni
1	Chirurgia	6	—	24	48
2	Dermato-Venerologia	6	—	30	60
3	Farmacia	12	18	36	72
4	Fiziologia normală şi patologică	6	—	36	72
5	Ftiziologia	6	—	24	48
6	Igiena	6	—	15	30
7	Medicina internă	12	27	54	108
8	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	—	15	30
9	Morfologia normală şi patologică	4	—	24	48
10	Munca sanitară	12	9	18	36
11	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	—	36	72
12	Obstetrica şi Ginecologia	6	—	24	48
13	Oftalmologia	4	—	20	40
14	Oncologia şi Radiologia	6	—	36	72
15	Oto-Rino-Laringologia	4	—	20	40
16	Pediatria	6	—	21	42
17	Spitalul	4	—	16	32
18	Stomatologia	4	—	16	32
19	Viaţa medicală	24	36	72	144

Comanda pentru nr. 1/1963 se va face pînă la 10.XII.1962.

Pentru celelalte numere comanda se face pînă la 15 ale lunii anterioare apariţiei numărului de revistă respectiv.

TABLE OF CONTENTS

Page

GENERAL REPORTS

Gh. Mărăşoiu, E. Savopol — Delayed action tablets 577

ORIGINAL WORKS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

D. Gr. Constantinescu, Maria Retezeanu, Rodica Oţeleanu, Margareta Constantinescu, E. Grigorescu — Quantitative testing of the cytostatic action of alkylating drugs 587

V. Zotta, Margareta Popescu, Ana Seper, Jana Hocing, Ana Gaşmet — Investigations on the N-methyl piperazine series IV. β and γ hydroxyl-alkylmethylpiperazine esters . . 605

E. Constantinescu, Doina Albulescu, Elena Boltă, Cornelia Chirilă, Maria Georgescu, Felicia Nicolae, Veturia Nicolescu — Study of the distribution of saponosides in various native plants belonging to the Scrophulariaceae family 613

THE TECHNIQUE AND RATIONALIZATION OF WORK

E. Savopol, Verona Ionică — Contributions to the study of extractive solutions. The preparation of tinctures 619

V. Galea, N. Preda, V. Stănculescu — Chromatographic data concerning reticulin . . . 625

Irina Solomon-Ionescu, Dominica Popescu, Maria Nicola — Investigations on a method for the determination of meprobamate 627

REVIEWS

INHALTSANGABE

ALLGEMEINREFERATE

Seite

Gh. Mărăşoiu, E. Savopol — Tabletten mit hemmender Wirkung 577

ORIGINALARBEITEN UND EXPERIMENTELLE FORSCHUNGEN

D. Gr. Constantinescu, Maria Retezeanu, Rodica Oţeleanu, Margareta Constantinescu, E. Grigorescu — Die mengenmäßige Auswertung der cytostatischen Wirkung alkylierender Arzneimittel . 587

V. Zotta, Margareta Popescu, Ana Serper, Jana Hociung, Ana Gaşmet — Untersuchungen der Reihe N-Methylpiperazin IV Ester des ß und γ -Hydroxyalkylpiperazins . . . 605

E. Constantinescu, Doina Albulescu, Elena Boltă, Cornelia Chirilă, Maria Georgescu, Felicia Nicolae, Veturia Nicolescu — Untersuchung über die Verteilung der Saponoziden in verschiedenen einheimischen Pflanzen der Scrophulariaceen-Gattung 613

TECHNIK UND ARBEITSRATIONALISIERUNG

E. Savopol, Verona Ionică — Beiträge zum Studium der extraktiven Lösungen. Zubereitung von Tinkturen 619

V. Galea, N. Preda, V. Stănculescu — Chromatographische Angaben über Retikulin . . 625

Irina Solomon-Ionescu, Dominica Popescu, Maria Nicola — Untersuchungen in bezug auf die Festsetzung einer Dosierungsmethode für das Erzeugnis Meprobramat 627

REFERATE

FARMACIA Nr. 10/1962

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag.

Farm. **Gh. Mărăşoiu, dr. E. Savopol** — Tablete cu acţiune retard . . . 577

LUCRĂRI ORIGINALE, CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Farm. dr. **D. Gr. Constantinescu,** farm. **Maria Retezeanu,** farm. **Rodica Oţeleanu,** dr. **Margareta Constantinescu, E. Grigorescu** — Testarea cantitativă a activităţii citostatice a medicamentelor alkilante . . 587

Farm. dr. **V. Zotta,** farm. **Margareta Popescu,** farm. **Ana Serper,** farm. **Jana Hociung,** farm. **Ana Gaşmet** — Cercetări în seria N-metil piperazinei IV. Esteri ai β- şi γ-hidroxialkilmetilpiperazinei . . 605

Conf. **E. Constantinescu,** farm. **Doina Albulescu,** studenta **Elena Baltă,** studenta **Cornelia Chirilă,** studenta **Maria Georgescu,** studenta **Felicia Nicolae,** studenta **Veturia Nicolescu** — Studiul repartiţiei saponozidelor în diverse plante indigene aparţinînd familiei *Scrophulariaceae* 613

TEHNICA ŞI RAŢIONALIZAREA MUNCII

Dr. **E. Savopol,** farm. **Verona Ionică** — Contribuţii la studiul soluţiilor extractive. Prepararea tincturilor 619

Prof. **V. Galea,** farm. **N. Preda,** chim. **V. Stănculescu** — Date cromatografice asupra reticulinei 625

Farm. **Irina Solomon-Ionescu,** farm. **Dominica Popescu,** farm. **Maria Nicola** — Cercetări cu privire la stabilirea unei metode de dozare pentru produsul meprobamat 627

DIN ACTIVITATEA FILIALELOR U.S.S.M.

REFERATE

I. P. 2 c. 3829 **Lei 6**

E 2159

R

REFERALVĂ

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg Mureş), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MACSIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M VASILESCU

11

Noiembrie 1962

EDITURA MEDICALĂ

AVIZ IMPORTANT

ÎN ATENŢIA CITITORILOR REVISTEI

Vă aducem la cunoştinţă că începînd cu anul 1963, abonamentele la revistele din tabelul de mai jos, se fac numai prin filialele şi subfilialele U.S.S.M. sau direct la U.S.S.M. Publicaţii — Bucureşti, str. Progresului nr. 10, raionul 16 Februarie.

Intrucît începînd cu această dată revistele se vor difuza exclusiv de U.S.S.M. — Sectorul publicaţii, abonamentele nu se vor mai face prin factorii poştali, iar publicaţiile respective nu se vor mai găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzarea presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Pentru abonare vă rugăm a vă adresa la Filiala sau Subfiliala de care aparţineţi, la difuzorul voluntar din unitatea unde lucraţi sau direct la U.S.S.M. Publicaţii, Bucureşti.

Instituţiile pot achita costul abonamentelor şi prin contul de virament al oricărei filiale (subfiliale) U.S.S.M sau în contul centralizator al U.S.S.M.-Publicaţii Bucureşti, B.R.P.R. Filiala 16 Februarie nr. 070055.

Nu se pot face abonamente pe o perioadă sub 6 luni.

Nr. crt.	Denumirea publicaţiei	Nr. apariţiilor anual	Costul unui exemplar	Preţul abonamentului	
				6 luni	12 luni
1	Chirurgia	6	8	24	48
2	Dermatovenerologia	6	10	30	60
3	Farmacia	12	6	36	72
4	Fiziologia normală şi patologică	6	12	36	72
5	Ftiziologia	6	8	24	48
6	Igiena	6	5	15	30
7	Medicina internă	12	9	54	108
8	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	5	15	30
9	Morfologia normală şi patologică	4	12	24	48
10	Munca sanitară	12	3	18	36
11	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	12	36	72
12	Obstetrica şi ginecologia	6	8	24	48
13	Oftalmologia	4	10	20	40
14	Oncologia şi Radiologia	6	12	36	72
15	Oto-Rino-Laringologia	4	10	20	40
16	Pediatria	6	7	21	42
17	Revista sanitară militară	6	8	24	48
18	Spitalul	4	8	16	32
19	Stomatologia	4	8	16	32
20	Viaţa medicală	24	6	72	144

FARMACIA

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telef. 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 11 NOIEMBRIE 1962

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

Stabilizarea soluţiilor injectabile conţinînd ioni CO_3'' şi HCO_3'

Farm. **A. Moldovan**

La nivelul spitalelor se prescriu curent soluţii injectabile conţinînd ioni CO_3'' şi HCO_3' : ser Fischer, ser bicarbonatat cu concentraţii variind între 1,25 şi 8% şi o serie întreagă de alte soluţii injectabile prevăzute în diverse formulare ca : ser Cantani, ser Calvagni, ser Ringer etc.

Soluţiile injectabile conţinînd ioni CO_3'' şi HCO_3' sînt medicamente de mare urgenţă. Se prescriu în acidoza gravă, coma diabetică, intoxicaţii grave cu arsenic, morfină, chinină, cloroform, alcool etc. Aceste soluţii injectabile nefiind conservabile în timp se prepară la cerere, motiv pentru care nu pot fi administrate bolnavului decît după circa 90 de minute. În aceste soluţii, la cîteva ore de la preparare se formează un precipitat de $CaCO_3$, datorită ionului Ca^{2+} cedat de sticlă. Injectarea intravenoasă a acestor soluţii poate provoca embolii.

Problema ar fi rezolvată prin utilizarea unei sticle lipsite de calciu sau prin siliconarea flacoanelor. Cum sticla lipsită de calciu este costisitoare, fiind greu de fabricat, iar flacoanele siliconate încă nu sînt la îndemîna farmaciilor, s-a pus problema găsirii unei metode simple care să permită conservarea acestor soluţii injectabile.

Flacoanele cele mai convenabile sînt cele de tip sînge conservat, cu capacitatea de 150 şi 300 ml. Acestea permit perfuzarea directă, se închid ermetic şi sînt rezistente. Ele corespund şi calitativ, avînd, conform stasului de fabricaţie, o stabilitate relativ mare faţă de apă, acizi şi alcali. Materialul utilizat este sticla calcosodică şi calcoaluminomagneziană. Se prevede dozarea în sticla pulverizată a : SiO_2, AL_2O_3, CaO, MgO, K_2O şi Na_2O, putînd conţine în plus Fe_2O_3, MnO şi TiO_2.

Se ştie că sticla este atacată de apă şi substanţele aflate în soluţie atît la cald, cît şi la rece, imediat şi în timp. Se produce hidroliza sticlei, cedarea de alcali şi de elemente chimice. Sticla este atacată puternic mai ales de substanţele care produc precipitate puţin solubile cu elementele sticlei. Este cazul nostru : ionul CO_3'' formează cu ionul calciu, $CaCO_3$, precipitat, greu solubil :

$$Ps_{CaCO_3} = [Ca^{2+}] \cdot [CO_3^{2-}] = 4,8 \times 10^{-9}$$

Formarea și depunerea acestui precipitat, după cum am spus, la cîteva ore de la preparare nu permite conservarea soluțiilor injectabile. Atacarea chimică a sticlei se face la suprafață. O sticlă de calitate bună și medie, după un contact prelungit cu apa sau soluția respectivă, încetează să mai cedeze elemente.

Ținînd seama de aceste considerente s-a pus problema pregătirii flacoanelor destinate soluțiilor injectabile conținînd ioni CO_3^{2-} și HCO_3^-, printr-un atac prealabil al calciului din materialul vitros cu o substanță convenabilă, iar urmele de Ca^{2+}, care eventual ar mai fi cedate în timpul conservării soluției, să fie blocate cu o complexonă.

Alegerea substanțelor de atac și complexare.

Ionul Ca^{2+} formează un număr mare de precipitate greu solubile. În tabelul I sînt enumerate o serie de precipitate.

Tabelul I

Compusul	Ps	$Ps < Ps_{CaCO_3}$	Solubilitate (moli/l)	Solubilitate (moli/1) / solubilitate (moli/1 $CaCO_3$)	Greutatea apei ce solubilizează 1 g substanță la 15°
$CaHPO_4$	$5{,}0 \cdot 10^{-6}$	—	$2{,}0 \cdot 10^{-3}$		
$CaCO_3$	$4{,}8 \cdot 10^{-9}$	—	$6{,}9 \cdot 10^{-5}$		144 900
$CaC_2O_4 \cdot H_2O$	$2{,}3 \cdot 10^{-9}$	2,0	$4{,}8 \cdot 10^{-5}$		(1,3)
CaF_2	$3{,}9 \cdot 10^{-11}$	123,1	$2{,}1 \cdot 10^{-4}$		
$Ca_3(PO_4)_2$	$1{,}0 \cdot 10^{-25}$	$4{,}8 \cdot 10^{16}$	$4{,}0 . 10^{-6}$	17,25	4 700 000

Atacarea prealabilă a calciului din materialul vitros, trebuie făcută cu un anion care duce la formarea unui precipitat cu $Ps < Ps_{CaCO_3}$. Astfel după cum se vede din tabelul I: $Ps_{CaC_2O_4} \cdot H_2O < Ps_{CaCO_3}$ de 2 ori, $Ps_{CaF_2} <$ de 123,1 ori, iar $Ps_{Ca_3}(PO_4)_2 <$ de $4{,}8 \times 10^{16}$ ori. Se impune, deci, precipitarea cu anion PO_4^{3-}. Acesta formează cu ionul Ca^{2+} două precipitate:

$CaHPO_4$ cu $Ps = 5{,}0 \cdot 10^{-6}$ care nu interesează și

$Ca_3(PO_4)_2$ cu $Ps = 1{,}0 \cdot 10^{-25}$ de $4{,}8 \cdot 10^{16}$ ori mai mic decît Ps_{CaCO_3}. Ținînd seama însă de faptul că molecula de $Ca_3(PO_4)_2$ este formată din trei ioni care intervin exponențial:

$Ps_{Ca_3}(PO_4)_2 = [Ca^{2+}]^3[PO_4^{3-}]^2$, va trebui să ne orientăm și după solubilitatea în moli/litru.

Din tabelul I se observă că solubilitatea cea mai mică o are tot $Ca_3(PO_4)_2$. Deci atacul prealabil al ionului Ca^{2+} se va face cu PO_4^{3-}. Pentru a obține însă $Ca_3(PO_4)_2$ și nu $CaHPO_4$ se va folosi Na_2HPO_4 în mediu de NH_4OH. Reacția se va produce după ecuația:

$$3\,Ca^{2+} + 2\,HPO_4^{2-} + 2NH_3 = Ca_3(PO_4)_2 + 2NH_4^+$$

În felul acesta se va precipita și îndepărta cantitativ Ca^{2+} aflat în stratul superficial al sticlei.

Practic se umplu flacoanele cu o soluție apoasă de Na_2HPO_4 12% și NH_4OH 5%. Se închid ermetic și pentru a favoriza dizolvarea și precipitarea calciului se aduc în autoclav 30 de secunde la 120° sau 60 de secunde pe baia de apă la 100°. Se lasă în repaus timp de 24 de ore și se spală cu apă distilată.

Flacoanele astfel pregătite se însemnează, fie cu HF, fie li se aplică un inel metalic pentru a fi utilizate mereu la prepararea acestor soluţii injectabile.

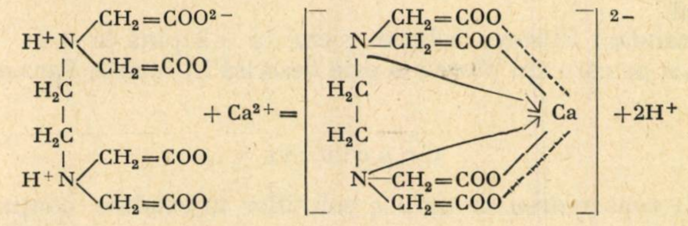
Dacă totuşi în timpul conservării sticla ar mai ceda ioni de Ca^{2+}, aceştia vor fi blocaţi competitiv prin complexare, adăugînd soluţiei injectabile o chelatonă.

Am ales chelaton III EDTA, pentru o serie de avantaje faţă de alte complexone, formează cu Ca^{2+} un complex cu $K_{instab.}$ mică, — este solubilă, — se găseşte uşor şi este ieftină.

Complexon III este sarea disodică a acidului etilen-diamin-tetraacetic : Na_2HY, $2H_2O$.

Reacţia se produce după schema :

$H_2Y^{2-} + Ca^{2+} = (CaY)^{2-} + 2H^+$, **sau ţinînd seama de formula de constituţie :**



formă betainică

$$K_{instab.}\ (CaY)^{2-} = 2{,}18.10^{-11} \qquad (4)$$

Complexul de calciu este solubil şi incolor. Valoarea K_{instab} $(CaY)^{2-} = 2{,}18.10^{-11}$ în raport cu $Ps_{CaCO_3} = 4{,}8.10^{-9}$ fiind mai mică de 220 de ori H_2Y^{2-} va complexa urmele de Ca^{2+}, cedate eventual de sticlă în timpul conservării, împiedicînd formarea $CaCO_3$. Mai mult, ţinînd seama de aceste considerente, este practic ca însăşi pregătirea prealabilă a flacoanelor să fie făcută înlocuind soluţia de Na_2HPO_4 şi NH_4OH cu o soluţie 1% de EDTA, tehnica de lucru fiind aceeaşi.

Pentru conservarea soluţiilor injectabile conţinînd ioni CO_3^{2-} şi HCO_3 recomandăm adăugarea de EDTA 0,20‰. Această cantitate minimă de EDTA nu are nici o acţiune nocivă asupra organismului.

Cantitatea de calciu mobilizată din organism este minimă. Ţinînd seama că stoichiometric 1 g EDTA mobilizează 120 mg calciu (2), 0,04 g EDTA injectat în mod obişnuit va mobiliza, admiţînd că reacţionează în totalitate, 4,8 mg Ca, variaţie care nici nu poate fi detectată prin mijloacele obişnuite de dozare a calcemiei. Mobilizarea calciului este neglijabilă cu atît mai mult cu cît în cazul acidozelor se observă o creştere a cantităţii de calciu din sînge. Eliminarea se face rapid prin urină, numai în parte sub forma de $(CaY)^{2-}$.

Un al doilea factor care nu trebuie neglijat este puritatea carbonatului şi bicarbonatului de sodiu utilizat.

Trebuie utilizate numai substanţe p.s. sau c.p.

Condiţiile prevăzute în Farmacopeea romînă, ed. a VII-a sînt insuficiente.

Astfel, în cazul Na_2CO_3, Farmacopeea romînă, ed. a. VII-a impune o limită prea mare pentru fosfaţi şi nu prevede ca impuritate calciu care este prezent chiar în substanţa p.a. De asemenea, nu se indică la capitolul im-

purităţi substanţele insolubile, spre deosebire de alte farmacopee (S.U.A., ed. a XVI-a, 1960, Codexul britanic, 1959).

Or, aceste impurităţi, la fel ca şi în cazul soluţiei de $NaHCO_3$, duc de la început la precipitate fine de $CaCO_3$ şi $Ca_3(PO_4)_2$ greu de reţinut pe filtru.

În cazul bicarbonatului de sodiu limita pentru calciu este prea mare (farmacopeea U.R.S.S. indică lipsa completă a calciului). De asemenea, nu se indică proba de puritate pentru substanţele insolubile şi fosfaţi. Fosfaţii sînt prezenţi în cantitate mică, chiar în substanţa p.a. Practic, bicarbonatul de sodiu al farmacopeei romîne, ed. a VII-a nu este complet solubil. Filtrarea soluţiei se face cu multă greutate, substanţele insolubile fiind greu reţinute chiar de hîrtia de filtru cantitativă.

Va trebui să se utilizeze $NaHCO_3$ p.a., cu atît mai mult, cu cît filtrarea trebuie să se facă repede pentru a evita descompunerea bicarbonatului.

Recomandăm filtrarea soluţiei răcite la $+2$ pînă la $+4°$.

Tehnica pe care am propus-o este descrisă în revista Farmacia, nr. 5, din 1958.

Concluzii

Pentru conservarea în timp a soluţiilor injectabile conţinînd ioni CO_3^{2-} şi HCO_3^- se recomandă :

1. precipitarea prealabilă a calciului din materialul vitros cu ajutorul Na_2HPO_4 în mediu de NH_4OH sau complexarea sa cu EDTA ;
2. adăugarea de 0,20‰ EDTA, pentru a complexa eventualele urme de calciu cedate de sticlă în timpul conservării ;
3. se vor utiliza substanţe p.a.

BIBLIOGRAFIE

1. CIOGOLEA GH., MORAIT GH., BALOESCU C. — Analiza medicamentelor, vol. I, Ed. medicală, Bucureşti, 1962, p. 490.
2. GOODMAN L., GILLMAN A. — Bazele farmacologice ale terapiei, Ed. medicală, Bucureşti, 1960, p. 801.
3. RIPAN R. — Chimie analitică calitativă, Ed. tehnică, Bucureşti, 1954, p. 99.
4. SCHWARTZENBACH GH., ACKERMAN A. — *Helv. Chim. Acta*, 1947, nr. 30, p. 1 740.

Articol intrat în redacţie la 5 martie 1962.

Indicele de clasificare 615.417-014.1

FARMACIA
vol. X, nr. 11, anul 1962

Contribuții la studiul farmacognostic al unor specii din genul Symphytum

Farm. **Maria Repta**
Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie al Facultății de farmacie

Din cercetările anterioare am constatat că planta *Symphytum officinale* L. (fam. Borraginaceae), datorită alantoinei, își merită reputația pe care o are în medicina populară de a fi un remediu împotriva rănilor și umflăturilor, chiar atunci cînd acestea au un caracter canceros (1, 2).

Pe baza acestor date mi-am propus să întreprind un studiu farmacognostic comparativ al speciilor de *Symphytum* mai răspîndite în țara noastră și mai puțin studiate (*S. officinale* L., *S. tuberosum* L., *S. cordatum* W. et K. și *S. tauricum* Willd) (3).

În lucrarea de față voi insista asupra identificării, localizării și dozării alantoinei din aceste specii, după ce voi menționa, în prealabil, în baza căror caractere macroscopice și microscopice pot fi identificate.

★

Genul *Symphytum* este reprezentat prin 20 de specii și tot atîția hibrizi cu centru de răspîndire în regiunile muntoase și subalpine ale Caucazului, ale munților Carpați, precum și în regiunile deluroase din jurul Mării Negre (4, 5).

Cuprinde plante ierbacee, perene sau anuale. Florile acestora sînt dispuse în cime geminate nude. Caliciu campanulat sau tubulos prezintă 5 lobi, iar corola infundibuliformă sau tubuloasă este prevăzută cu fornice. Stilul filiform depășește cu puțin corola. Fructele sînt alcătuite din patru nucule inelate la bază.

Pe lîngă aceste caractere comune genului, speciile studiate prezintă și unele specifice :

Symphytum officinale L. (tătăneasă, iarba lui Tatin) are un rizom scurt, gros și ramificat. Tulpina sa erectă pînă la 120 cm este aspru-păroasă și poartă în partea superioară frunze decurente. Florile roșii-violacee, la unele forme bătrîne sînt galbene.

Symphytum tuberosum L. prezintă un rizom cărnos cu nodozități prevăzut cu bractee scarioase și o tulpină de maximum 50 cm acoperită cu peri mici, aspri reverși. Frunzele inferioare au baza rotunjită sau atenuată. Florile sînt galbene.

Symphytum cordatum W. et K. (brustur negru) se deosebește de cele precedente, prin tulpina sa glabrescentă, cu rari peri setiformi și reverși, frunzele inferioare cu baza cordată și florile alb-gălbui.

Symphytum tauricum Willd se caracterizează printr-o rădăcină scurtă, pivotantă și îngroșată. Tulpina ramificată, acoperită cu peri setiformi simpli sau fixați în niște proeminențe epidermice, poartă flori slab-gălbui. Corola acestora este de trei ori mai lungă decît caliciul.

Caractere microscopice și cercetări histochimice

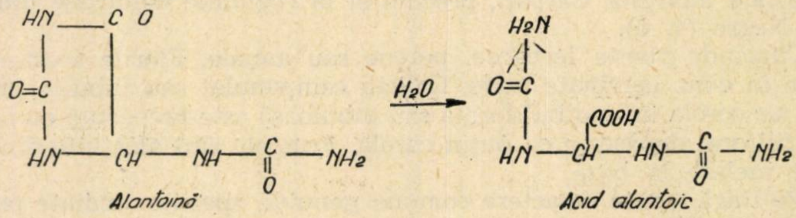
Din punct de vedere histologic părțile subterane de la speciile studiate nu se deosebesc de tipul normal al unor structuri secundare mai mult sau mai puțin avansate.

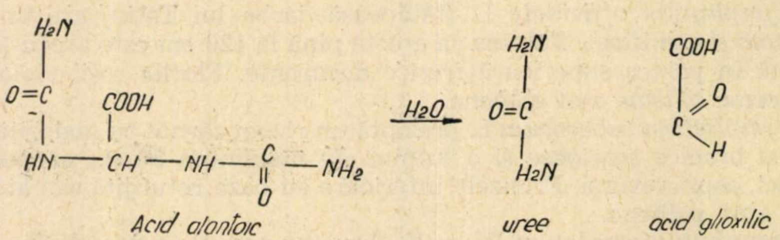
Tulpinile, de asemenea, prezintă structuri secundare dezvoltate în care lemnul și liberul sînt delimitate în fascicule de către raze medulare pluriseriate.

După cum am arătat și în studiul macroscopic, tulpinile și frunzele prezintă peri tectori setiformi (aspri), simpli reverși (cu vîrful îndoit) sau peri fixați pe proeminențe epidermice (tuberculi). Din punct de vedere histologic, frunzele se deosebesc numai prin numărul acestor peri tectori, deoarece celelalte elemente anatomice sînt comune tuturor speciilor genului *Symphytum*. (Structura heterogen-asimetrică, 3—6 fascicule liberolemnoase colaterale, dispuse în formă de arc și înconjurate de un periciclu colenchimatos, precum și peri glandulari monocelulari cu piciorul mono sau pluricelular).

Localizarea alantoinei, la speciile luate în lucru, am realizat-o pe material recent recoltat, folosind metoda prin absorbție * și reacția Adamkiewicz-Hopkins-Cole (6, 7, 8), specifică pentru aminoacizii cu nucleu indolic (triptofanul). Cu acidul glioxilic, aceștia dau o colorație violetă.

Plantele recent recoltate le-am introdus într-o soluție apoasă de peptonă 10%, cu partea inferioară a sistemului radicular. În același timp am introdus și exemplare martor în apă comună. După 24 de ore am practicat secțiuni în rizom, rădăcină, tulpină și frunză. Secțiunile, după ce au fost menținute 10 secunde într-o soluție 25% acid sulfuric, au fost examinate în glicerină.





* Pentru concursul acordat la recoltarea materialului proaspăt, aduc mulțumiri tov. S. Forstner.

Celulele cu un conținut mai mare sau mai mic în alantoină s-au colorat în violet, datorită acidului sulfuric, care se știe că determină scindarea hidrolitică a acesteia pînă la acid glioxilic.

Procedînd astfel, am constatat că în organele subterane ale speciilor *Symphytum officinale* L. și *S. tauricum*, alantoina se găsește în cantitate mare în liberul secundar din imediata apropiere a cambiului. Pe măsură ce acest țesut se apropie de parenchimul cortical, cantitatea de alantoină descrește.

La *Symphytum cordatum* W. et K., alantoina este localizată în parenchimul lemnos, iar la *Symphytum tuberosum* L., în parenchimul medular.

Alantoina se găsește în cantitate mare în parenchimul cortical al tulpinelor de *S. officinale* L., *S. tuberosum* L. și *S. cordatum*. La *S. tauricum* Willd cantitatea mare de alantoină se găsește în parenchimul lemnos. Cel cortical conține o cantitate mică. În tulpina de *S. officinale* L. zona periciclică și parenchimul lemnos nesclerificat conțin alantoină în cantitate mică.

Aceeași constatare am făcut-o pentru parenchimul medular la *S. tuberosum* L. și la *S. cordatum*, pentru parenchimul liberian.

Frunzele acestor specii de *Symphytum* conțin alantoină aproape numai în periciclu. În liber, am observat rare celule cu un conținut colorat în violet.

Cercetări chimice

Deoarece într-o lucrare anterioară (1) am arătat procedeul care mi-a permis izolarea alantoinei în stare pură (p.t. 239—240°), în această lucrare voi reda repartiția alantoinei în diversele organe ale speciilor de *Symphytum* studiate, recoltate în timpul înfloririi.

În acest scop am aplicat metoda Joung și Conway (9) adaptată de Kaczmarek și Walicka la fotometrul Pulfrich (10).

Principiul acestei metode constă în determinarea fotometrică a compusului rezultat din condensarea unei molecule de clorhidrat de fenilhidrazină cu o moleculă de acid glioxilic care am văzut că rezultă din scindarea hidrolitică succesivă a alantoinei.

Determinarea curbei-etalon de extincție

Am preferat alantoina vegetală celei sintetice (p.t.=233°), deoarece plantei *Symphytum officinale,* în diluții de la 0,02 la 0,20 mg/ml fotometrul I.O.R., F.C.T.L., filtrul S 53 cu extincția maximă (525) și cuve de 1 cm.

Am preferat alantoina vegetală celei sintetice (p.t.=233°), deoarece cercetările întreprinse pînă în prezent în colaborare cu Institutul de oncologie ne-au arătat că acesta dă rezultate mai slabe în imunoterapia tumorilor de grefă la șobolani.

Metoda de lucru

Dintr-o soluție apoasă de alantoină 0,02 g/50 ml se pipetează în baloane cotate de 25 ml cantitățile corespunzătoare pentru a obține concentrațiile de 0,05 ; 0,10 ; 0,15 ; 0,20 și 0,25 mg alantoină/25 ml. În fiecare

din aceste baloane cotate se adaugă 1 ml soluţie NaOH 0,5 N şi se menţin 12 minute într-o baie cu apă clocotindă, timp în care se produce hidroliza completă a alantoinei în acid alantoic. Se introduc apoi într-o baie de apă la 20°. La soluţiile răcite se adaugă acid clorhidric 0,5 N pînă la normalitatea de 0,02 N şi cîte 1 ml soluţie clorhidrat de fenilhidrazină 0,33 % recent preparată. Se agită, apoi se ţin 5 minute în apă clocotindă, după care se lasă 15—30 de minute într-un vas cu gheaţă pînă la congelare. După acest timp se adaugă 3 ml acid clorhidric 0,5 N şi 1 ml soluţie fericianură de potasiu 1,67 % recent preparată. Se lasă în repaus tot acest amestec, timp de 30 de minute, agitîndu-se, cînd se formează un precipitat roşu-cărămiziu (fenilhidrazona acidului glioxilic). Se aduce la marcă cu apă distilată, cînd compusul, dizolvîndu-se colorează soluţia în roşu-cărămiziu.

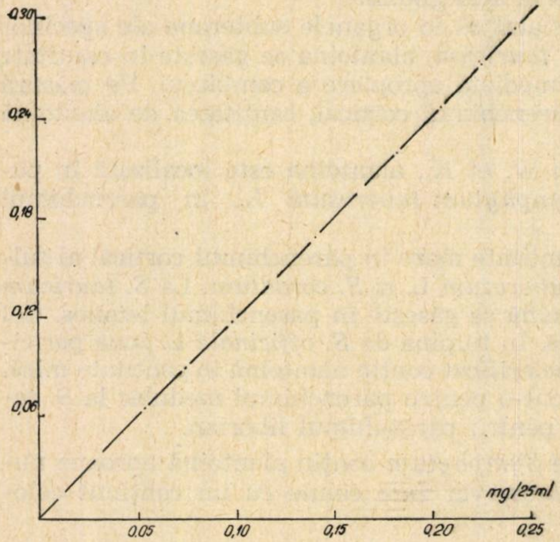


Fig. 1.

Intensitatea coloraţiei se determină fotometric, folosind ca lichid de compensare apa distilată.

Tabelul 1

Denumirea speciei	Partea de vegetal folosită	Alantoină la % g produs
S. officinale L.	Rădăcina Tulpina Frunza Floarea	1,50 1,10 1,30 0,85
S. tauricum Willd	Rădăcina Tulpina Frunza Floarea	1,30 1,00 1,28 0,85
S. tuberosum L.	Rădăcina Tulpina Frunza Floarea	1,25 0,85 1,05 0,85
S. cordatum W. et K.	Rădăcina Tulpina Frunza Floarea	1,05 0,85 1,05 0,85

Valorile extincţiilor obţinute sînt reprezentate în graficul din fig. 1, pe ordonată, iar concentraţiile corespunzătoare pe abscisă. Pentru determinarea cantităţilor de alantoină din organele subterane, frunză şi floare, am preparat din fiecare un decoct 1 %. Din soluţiile extractive am pipetat cîte 1 ml în baloane cotate de 25 ml şi am folosit acelaşi procedeu indicat pentru determinarea curbei-etalon de extincţie.

Cantitatea de alantoină la % g produs, dedusă din interpolarea extincţiilor obţinute, este redată în tabelul I.

Concluzii

1. În urma studiului farmacognostic comparativ al speciilor : *Symphytum officinale* L., *S. tuberosum* L., *S. cordatum* W. et K. şi *S. tauricum* Willd, am constatat că, din punct de vedere histologic, numai frunzele şi tulpinile se diferenţiază prin numărul mai mare sau mai mic al perilor tectori.

2. Pentru prima dată, printr-o aplicare histochimică originală a reacţiei Adamkiewicz-Hopkins-Cole, am localizat alantoina în organele subterane, tulpinile şi frunzele acestor specii, recoltate în stadiul de înflorire.

3. Prin folosirea metodei fotometrice Kaczmarek şi Welicka, am constatat că alantoina în stadiul de înflorire al speciilor : *S. officinale* L., *S. tauricum* Willd, *S. tuberosum* L. şi *S. cordatum* W. et K. se află repartizată aşa cum s-a arătat în lucrare.

BIBLIOGRAFIE

1. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., STĂNESCU MARIA — *Farmacia (Bucureşti)*, 1959, nr. 6, p. 531—538.
2. CONSTANTINESCU E., NEDELESCU P., CIULEI I., STĂNESCU MARIA — *Farmacia (Bucureşti)*, 1961, nr. 5, p. 285—290.
3. * * * — Flora R.P.R., vol. VII, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1960, p. 275—286.
4. HEGI G. — Illustrierte Flora von Mitteleuropa, vol. V/3, Ed. A. Pichler's Witwe-Sohn, Viena, p. 2 220.
5. CUZNEŢOV N. I. — *Symphytum* — Mémoires de L'Académie imperiale des scienses de St. Pétersbourg, 1910, vol. XXV, Imperatorskaia Akademia nauk, Petersburg, p. 22—49.
6. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, vol. IV/1, Ed. Springer, Viena, 1933, p. 382.
7. SORU EUG. — Biochimie medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1959, p. 690.
8. NENIŢESCU C. D. — Tratat elementar de chimie organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956, vol. II, p. 756.
9. JOUNG E. G., CONWAY C. R., — *J. Biol. Chem.*, 1942, nr. 142.
10. KACZMAREK F., WALICKA ALICJA — *Biuletin Institut Roslinnych Leczniczych*, 1958, nr. 4, p. 273—280.

Articol intrat în redacţie la 7 iunie 1962.

Indicele de clasificare : 615.32:615.43

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе автор показывает, что с гистологической точки зрения четыре исследованных местных вида *Symphytum* различаются лишь только в отношении листьев и стеблей, на которых наблюдается большее или меньшее количество волосинок.

Впервые в стеблях и листьях этих видов, а также в их подземных органах, с помощью оригинального гистохимического применения реакции Адамкевича-Гопкинса-Коле было выявлено наличие алантоина.

Использование фотометрического метода Качмарека и Валичка показало, что алантоин в стадии расцвета видов *Symphytum officinale* L., *Symphytum tauricum Willd*, *Symphytum tuberosum* L, и *Symphytum cordatum W. et K.*, распределен согласно указаниям, приведенным в тексте статьи.

RÉSUMÉ

L'auteur montre dans ce travail que, du point de vue histologique, les 4 espèces indigènes de *Symphytum* étudiées ne se différencient que par les feuilles et les tiges, qui peuvent présenter un nombre plus ou moins grand de poils.

On a pour la première fois localisé l'allantoïne, dans les organes souterrains, les tiges et les feuilles de ces espèces, par une application histochimique originale de la réaction d'Adamkiewicz-Hopkins-Cole.

On démontre, à l'aide de la méthode photométrique de Koczmarek et Walicka, que l'allantoïne, dans le stade de floraison des espèces de *Symphytum officinale* L., *Symphytum tauricum* Willd, *Symphytum tuberosum* L., et *Symphytum cordatum* W. et K., est distribuée comme on l'indique dans le texte du travail.

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit weist Verf. nach, dass untersuchten 4 einheimischen Spezies von *Symphytum* sich vom histologischen Standpunkt nur durch ihre Blätter und Stengel unterscheiden, die eine grössere oder geringere Anzahl von Haaren aufweisen können.

Zum ersten Mal wurde durch eine originelle histochemische Anwendung der Adamkiewicz-Hopkins-Coleschen Reaktion Allantoin in den unterirdischen Organen, Stengeln und Blättern dieser Spezies nachgewiesen.

Unter Anwendung des photometrischen Verfahrens von Kaczmarek und Walicka wird nachgewisen, dass das Allantoin im Blütestadium der Spezies *Symphytum officinale L., Symphytum tauricum Willd, Symphytum tuberosum L. und Symphytum cordatum W. et K.* verteilt ist wie im Text der Arbeit gezeigt wird.

SUMMARY

The author shows that from the histologic viewpoint, the 4 native species of Symphytum that were studied may be differentiated only by their leaves and stems which present a greater or smaller number of hairs.

Allantoin was first detected in the roots, stems and leaves of these species by means of an original histo-chemical application of the Adamkiewicz-Hopkins-Cole's test.

Using Kaczmarek und Walicka's photometric method, it was found that during the blossoming period of the species Symphytum officinale L., Symphytum tauricum Willd, Symphytum tuberosum L and Symphytum cordatum W and K, allantoin is distributed as shown in the paper.

FARMACIA
vol. X, nr. 11, anul 1962

Acțiunea diuretică a extractelor de Hibiscus trionum *L. (zămoșiță)*

Dr. **Gh. Feszt**, farm. **Elisabeta Rácz-Kotilla**, dr. **I. Bérczi**, farm. **G. Rácz**

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacologie și farmacognozie al Institutului de medicină și farmacie din Tg. Mureș

Studiul experimental al datelor din medicina populară include posibilitatea introducerii în terapeutică a unor noi produse medicamentoase (Rácz, 5). Pornind de la acest considerent am urmărit presupusa acțiune diuretică a părților aeriene ale plantei *Hibiscus trionum* L. utilizate în acest scop în medicina populară din raionul Tg. Mureș (Regiunea Mureș-Autonomă Maghiară).

Zămoșița *(Hibiscus trionum* L.) din familia *Malvaceae* este o plantă anuală, străveche însoțitoare de culturi agricole, comună în flora țării noastre (Morariu, 4). Am considerat că utilizarea în scopuri medicinale a acestei plante este cu atît mai interesantă, cu cît proprietățile ei curative nu sînt menționate în literatura de specialitate. De la o specie înrudită, exotică, *Hibiscus sabdariffa* L., se obțin „florile de Nubia" *(Flores Hibisci)*, întrebuințate pentru obținerea unui ceai diuretic (Lindemann, 2).

Material și metodă

Părțile aeriene ale plantei *Hibiscus trionum* L., recoltate în stare înflorită în verile anilor 1960 și 1961 din împrejurimile orașului Tg. Mureș, au fost uscate la temperatura de 30°. Din produsul astfel obținut, respectiv din organele izolate ale plantei, s-au preparat infuzii și decocturi de 1% și 2% după prescripția Farmacopeei Romîne, ediția a VII-a (1956).

Presupunînd că substanțele mucilaginoase din extractele apoase modifică rezultatele experiențelor prin încetinirea resorbției, am îndepărtat aceste substanțe aplicînd următoarele metode de extracție. S-a adăugat extractelor apoase alcool etilic de 95° pînă la precipitarea mucilagiilor, după filtrare s-a evaporat la vid pînă la îndepărtarea completă a alcoolului, respectiv pînă la obținerea volumului inițial al infuziei sau decoctului (varianta a II-a). Pe de altă parte s-au preparat extracte prin fierberea produsului brut uscat cu alcool etilic de 95°, după filtrarea alcoolului materialul vegetal a fost tratat cu apă fierbinte, s-au întrunit cele două soluții extractive, iar după filtrare s-a îndepărtat alcoolul la vid (varianta

a III-a). Într-o altă serie de experienţe extracţia a fost făcută la temperatura fierberii cu alcool etilic de 70°, soluţia extractivă s-a decantat, s-a evaporat alcoolul la vid, reziduul reluîndu-se într-o cantitate de apă necesară pentru a se obţine concentraţia de 1%, respectiv 2%, calculată la produsul brut (varianta a IV-a). În sfîrşit, în ultima variantă, am preparat un extract alcoolic şi am tratat materialul vegetal cu apă fierbinte, ca şi în cazul infuziilor şi decocturilor simple (varianta a V-a).

Determinarea acţiunii diuretice a fost efectuată pe 60 de şobolani albi, de acelaşi sex (femele), de greutate corporală cuprinsă între 180 şi 200 g. În fiecare zi de experienţă s-a lucrat cu cîte 16 animale, dintre care 8 au fost tratate cu extractele de cercetat, iar 8 animale au format lotul martor. Am administrat, prin sondă gastrică, soluţiile extractive încălzite la temperatura de 37° în doze de 50 ml/kilocorp. Seriile de control au primit, de asemenea prin sondă, o cantitate identică de apă distilată încălzită la 37°. Animalele au fost aşezate cîte patru în dispozitive pentru recoltarea urinii, determinîndu-se cantitatea urinii excretate timp de 5 ore. Animalelor nu li s-au dat alimente cu 12 ore înainte de începerea experienţelor (Farmer şi Lockett, 1).

Fiecare experienţă a fost repetată pe 2—4 loturi cuprinzînd cîte 16 animale. Observaţiile se referă asupra unui număr total de 576 de experienţe individuale. Aceleaşi loturi de animale au fost reluate în experienţă din 7 în 7 zile, alternînd în fiecare săptămînă lotul de experienţă cu cel martor.

În legătură cu metoda folosită, menţionăm avantajul şobolanului ca animal de experienţă pentru studiul substanţelor diuretice, făcînd posibile observaţiile pe un număr mare de animale în experiment îndelungat, fără intervenţii care duc la factori de eroare (de exemplu narcoza), toate aceste împrejurări contribuind la asigurarea obiectivităţii rezultatelor obţinute, fapt relevat şi de alţi autori.

Activitatea preparatelor cercetate s-a exprimat calculînd indicele diuretic care este raportul dintre volumul de urină secretat în decurs de 5 ore la seria tratată faţă de seria martor (Lipschitz, 3). Pentru a urmări eliminarea electroliţilor am determinat concentraţia de potasiu şi de sodiu în urină la „flammen-fotometru" şi concentraţia de clor cu metoda argentometrică după Volhard. Am calculat indicele saluretic pentru aceşti ioni, reprezentînd raportul cantităţilor în mg/kilocorp eliminate timp de 5 ore la seria tratată şi la seria martor.

Cu scopul de a decela eventualele modificări patologice ale compoziţiei urinii, am determinat conţinutul în zahăr la polarimetru, iar pentru proteine am utilizat reacţia calitativă sulfosalicilică.

Rezultate

Urmărind influenţa modului de extracţie asupra presupusului efect diuretic, cu scopul de a cunoaşte metoda cea mai potrivită de obţinere a extractelor, am ajuns la rezultatele cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Influența modului de extracție asupra acțiunii diuretice a părților aeriene de zămoșiță

Felul extracției	Infuzie 2%	Decoct 2%	Extracție apoasă urmată de extracție alcoolică (varianta a III-a)	Extracția alcoolică (varianta a IV-a)	Extracție alcoolică urmată de extracție apoasă (varianta a V-a)
Indicele diuretic	1,15	0,85	0,80	1,14	1,10
	1,23	0,80	0,73	1,10	1,07
	1,17	0,75	0,70	1,06	1,12
Media	1,19	0,80	0,74	1,10	1,09

După cum rezultă din tabelul I cea mai semnificativă acțiune diuretică a prezentat-o infuzia, obținîndu-se un indice diuretic de 1,19. Am continuat experiențele cu această formă extractivă (extract apos total). Deoarece extractele apoase au prezentat un conținut apreciabil în substanțe mucilaginoase, am încercat îndepărtarea acestora din urmă și prin precipitarea ulterioară cu alcool (varianta a II-a), obținînd rezultatele cuprinse în tabelul II.

Tabelul II

Indicele diuretic și saluretic al extractelor apoase totale și debarasate de mucilagii, preparate din părțile aeriene de zămoșiță

Felul extracției	Extract apos total		Extract apos debarasat de mucilagii (varianta a II)	
	1%	2%	1%	2%
Indicele diuretic	1,07	1,19	1,19	1,36
	1,19	1,15	1,24	1,39
	1,18	1,23	1,32	1,38
Media	1,14	1,19	1,25	1,38
Indicele saluretic mediu K	0,9	1,1	1,4	1,4
Na	1,5	1,8	1,7	1,8
Cl	1,7	1,8	1,6	1,9

Din datele cuprinse în tabelul II reiese că după îndepărtarea substanțelor mucilaginoase, activitatea diuretică a extractelor apoase crește considerabil, pînă la 1,38. În ceea ce privește indicele saluretic, valorile maxime s-au înregistrat de asemenea la extractul apos de 2%, debarasat de mucilagii.

Într-o serie de alte experiențe am comparat acțiunile diuretică și saluretică ale extractelor din frunze, tulpini și organe reproductive (flori și fructe), pentru a afla care dintre organele supraterestre, care intră în

componența produsului „herba", prezintă cea mai pronunțată acțiune. În tabelul III sînt redate valorile obținute.

Tabelul III

Indicele diuretic și saluretic al extractelor apoase totale și al celor debarasate de mucilagii, preparate din frunze, tulpini și organe reproductive

Felul extracției	Extract apos total 2%			Extract apos 2% debarasat de mucilagii		
	Frunze	Tulpini	Organe reproductive	Frunze	Tulpini	Organe reproductive
Indicele diuretic	1,07	1,14	1,00	1,30	1,10	1,20
	1,05	1,12	0,92	1,44	1,18	1,15
	1,03	1,15	0,90	1,58	1,27	1,10
Media	1,05	1,14	0,92	1,44	1,18	1,15
Indicele saluretic mediu K	1,5	1,5	1,3	1,5	1,2	1,1
Na	1,0	1,8	1,0	1,6	2,2	1,2
Cl	1,3	1,6	1,0	1,8	2,0	1,2

Datele cuprinse în tabelul III arată că cea mai pronunțată acțiune o prezintă frunzele, care, în cazul extractelor debarasate de mucilagii, întrec în privința eficacității celelalte organe aeriene, cît și „herba" întreagă. Organele reproductive s-au dovedit a fi mult mai puțin eficace în comparație cu organele vegetative, atît în cazul extractelor totale, cît și în cazul celor obținute după îndepărtarea mucilagiilor. Datele cuprinse în tabelul III indică, de asemenea, importanța îndepărtării substanțelor mucilaginoase atît în privința efectului diuretic, cît și în privința efectului saluretic.

Comparînd activitatea diuretică a extractelor de zămoșiță cu cea obținută prin administrarea, în aceleași condiții, a unor soluții de teofilină, am obținut rezultatele cuprinse în tabelul IV.

Tabelul IV

Acțiunea diuretică comparativă a extractelor de zămoșiță cu cea a teofilinei

Preparatul administrat	Extract apos de zămoșiță debarasat de mucilagii, 1 g substanță uscată/kilocorp	Teofilină	
		0,5 mg/kilocorp	1 mg/kilocorp
Indicele diuretic	1,37	1,24	1,28
	1,38	1,26	1,28
	1,39	1,26	1,29
Media	1,38	1,25	1,28

Din tabelul IV se poate constata că extractul apos de zămoșiță debarasat de mucilagii prezintă o acțiune diuretică superioară față de cea obținută cu teofilină în dozele de 0,5 respectiv 1 mg/kilocorp. Menționăm că acțiunea mai rapidă au prezentat-o, de asemenea, extractele de zămoșiță.

După administrarea extractelor vegetale, conținutul în zahăr al urinei s-a încadrat în toate experiențele de mai sus în limitele normale (100—150 mg%). Albuminurie nu s-a constatat în nici un caz. Cu privire la toxicitatea preparatelor, în general, menționăm că în urma administrării extractelor de zămoșiță nu am observat nici o acțiune secundară : animalele cărora li s-au administrat săptămînal, timp de 8 luni, extractele vegetale s-au comportat normal, nemanifestînd nici un simptom de acțiune nocivă.

Discuții

Rezultatele expuse demonstrează că extractele de zămoșiță prezintă o activitate diuretică bine definită. Comparînd rezultatele obținute cu acțiunea diuretică a altor droguri, determinate în laboratorul nostru cu aceeași metodă, am putut constata că infuzia de 2% de zămoșiță atinge activitatea unor droguri diuretice binecunoscute ca *Radix Ononidis* sau *Folia Betulae*. Rezultatele expuse mai sus indică totodată eficacitatea extractelor de zămoșiță în comparație cu teofilina.

Pînă cînd indicele diuretic al extractului total de 2% din frunze a fost de 1,05, după îndepărtarea mucilagiilor s-a ajuns la valoarea de 1,44, care este superioară indicelui obținut cu extracte din iarbă întreagă (1,38). Este semnificativ că indicele saluretic privind ionul de sodiu ajunge la valoarea de 2,2 în cazul extractelor din tulpini, față de valorile de 1,2 obținute la ionul de potasiu. Eliminarea clorului este de asemenea însemnată, obținîndu-se la aceleași extracte valoarea de 2,0. Un raport asemănător se constată și în cazul extractului de „herba“, ajungînd la un indice saluretic de 1,4, în cazul potasiului, de 1,8, în cazul sodiului, și de 1,9, în cazul clorului.

Comparînd proprietățile diuretice și saluretice ale diferitelor organe ale plantei, reiese că tulpina prezintă o acțiune saluretică mai pronunțată, cu toate că activitatea diuretică rămîne în urma celei manifestate de frunză, care prezintă efectul diuretic maxim.

Cunoscînd rolul acestor ioni în menținerea echilibrului hidrosalin al organismului și în special efectul hidropigen al clorurii de sodiu, acest raport în privința eliminării electroliților trebuie considerat ca deosebit de favorabil.

Concluzii

1. Acțiunea diuretică a părților aeriene de zămoșiță, utilizate în acest scop în medicina populară de la noi din țară, poate fi confirmată experimental. Cea mai pronunțată acțiune o prezintă extractele apoase din frunze.

2. Prin îndepărtarea substanțelor mucilaginoase din soluțiile extractive crește acțiunea diuretică și saluretică a produsului. Valorile maxime obținute au fost : indice diuretic = 1,44 ; indice saluretic K = 1,5 ;

Na = 2,2 ; Cl = 2,0. Din punctul de vedere al salurezei, cele mai active au fost extractele obţinute din tulpini.

3. Indicele diuretic al extractului apos de zămoşiţă, debarasat de mucilagii (1,38), depăşeşte valorile (1,25 respectiv 1,28) obţinute cu teofilină.

BIBLIOGRAFIE

1. FARMER J. B., LOCKETT M. F. — *Pharm. Pharmacol.*, 1961, vol. 13, p. 412.
2. LINDEMANN G., — *Dtsche Apoth.-Ztg.*, 1958, vol. 99, p. 132.
3. LIPSCHITZ V. — *Pharmacol.*, 1954, vol. III, p. 285.
4. MORARIU I. — Flora Republicii Populare Romîne, vol. VI, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1958, p. 22.
5. RÁCZ G. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1960, vol. 8, p. 97.

Articol intrat în redacţie la 10 iunie 1962

Indicele de clasificare : 615.32:615.761

РЕЗЮМЕ

Надземные части растения *Hibiscus trianum* L. (*Malvaceae*) применяются в народной медицине благодаря их диуретическому действию. Авторы экспериментально подтверждают этот эффект. Диуретический показатель оказался наиболее высоким при применении листьев, превосходя значения, полученные при даче теофилина. С точки зрения салуреза наиболее активными оказались экстракты, полученные из стеблей. В результате удаления муциляrенозных веществ из экстрагированного раствора были получены следующие значения : диуретический показатель 1,44, салуретический показатель на калий 1,5 , на натрий 2,2, на хлор 2,0.

RÉSUMÉ

Les parties supérieures de la plante *Hibiscus trianum L. (Malvaceae)* sont utilisées dans la médecine populaire dû à leurs action diurétique. Les auteurs confirment expérimentalement cette action. L'indice diurétique a été plus elevé à l'aide des feuilles, dépassant les valeurs obtenues par l'administration de la théophyline. Du point de vue de la salurèse, les plus actifs ont été les extraits obtenus des tiges. En éliminant les substances mucilagineuses, ont été obtenues les valeurs suivantes : indice diurétique 1,44, indice salurétique au potasium 1,5, au sodium 2,2, au chlore 2,0.

ZUSAMMENFASSUNG

Die oberirdischen Teile der Planze Hibiscus triamun L. werden in der Volksmedizin wegen ihrer Diuresewirkung benutzt. Diese Wirkung wird von den Verff. auf experimentellem Wege bestätigt. Die Diuresekennziffer war für die Blätter am höchsten, wobei die bei Zuführung von Theophylin erzielten Werte überschritten wurden. Hinsichtlich der Mobilisierung von Harnsalzen wiesen die aus des Stengeln gewonnenen Extrakte die grösste Aktivität auf. Durch Entfernung der schleimartigen Stoffe aus der extraktiven Lösung wurden folgende Werte erzielt : Diuresekennziffer 1,44, Harnsalzmobilisierungskennziffer für Kalium 1,5, für Natrium 2,2 für Chlor 2,0.

SUMMARY

The aerial parts of Hibiscus trianum L. (Malvaceae) are used in popular medicine for their diuretic action. The action was confirmed experimentally by the authors. The highest diuretic index was found in the leaves, exceeding the values obtained by theophylline administration. From the view point of saluresis, the most active extracts were obtained from the stems. After removing the mucilaginous substances from the extractive solution, the following values were obtained : diuretic index 1.44 ; saluretic index for potassium 1.5, for sodium 2.2, for chlorine 2.0.

FARMACIA
vol. X, nr. 11, anul 1962

Realizarea unor forme farmaceutice lichide cu substanţe greu solubile prin intermediul polisorbatului 80

Farm. **N. Macsimescu**, farm. **Elena Grigoriu**

Se ştie că acţiunea medicamentelor depinde în mare măsură de starea de dispersie moleculară sau coloidală, de solubilitatea lor. Vehiculul cel mai căutat, ideal pentru substanţele medicamentoase, este apa, pentru că este inertă biologic, pentru că face parte din toate lichidele organismului şi pentru că este capabilă să antreneze cel mai bine medicamentele către celulele cele mai îndepărtate. Dar există destule substanţe active care sînt greu solubile sau insolubile în apă.

Pentru farmacişti a fost întotdeauna o preocupare aducerea în soluţie a acestor substanţe. Şi numai acolo unde nu s-a putut s-a apelat la emulsii, la suspensii, mai dificil de preparat, mai instabile şi cu un grad mare de alterabilitate. Acestor inconveniente li se adaugă şi faptul că substanţele active nu pot fi eliberate în suspensii dacă cantitatea prescrisă depăşeşte doza pe 24 de ore.

Cunoaştem din practica noastră mai multe mijloace de a aduce în soluţii diverse substanţe medicamentoase greu solubile. Astfel :

— înglobarea de grupări hidrofile în molecule hidrofobe face să crească apreciabil solubilitatea. Grupări hidrofile pot fi socotite cele anionice : de carboxil (COO^-), sulfat (OSO_3^{--}) sulfonic (SO_3^{--}), care imprimă substanţelor caracter acid, şi cele cationice de tip ($—NH_2+$) cu azot în moleculă, care imprimă un caracter bazic. Solubilitatea acestor acizi sau baze poate fi mărită prin formare de săruri : alcaloizi, compuşi barbiturici, sulfatiazol, aspirină etc. Aceste substanţe solubile prezintă, însă, unele dezavantaje :

— sînt în general sensibile la variaţii de pH, acţiunea căldurii le poate duce la hidroliză şi în multe cazuri acestea sînt incompatibile cu electroliţii, cînd pot surveni precipitate sau chiar diminuarea acţiunii terapeutice ;

— în alte cazuri sîntem siliţi să mărim concentraţia de alcool la vehicul pînă la 50%, ceea ce se contraindică uneori. Astfel solubilizăm camforul, acidul salicilic, mentolul etc. ;

— alteori, schimbăm complet vehiculul pentru a reuşi să aducem ingredientul în soluţie. Astfel se folosesc glicolii, polietilenglicolii şi polioxietilenglicolii, substanţe care măresc hidrofilia prin numărul mare de grupări oxidrilice ;

— alt mod de a solubiliza substanțele la concentrațiile cerute de prescripții ar fi dizolvarea prin intermediu cu formare de complecși. În acest caz substanței hidrofobe i se adaugă o substanță atît de hidrofilă încît permite aducerea și menținerea în soluție a părții hidrofobe a complexului. Astfel de substanțe au fost folosite în practica farmaceutică pentru dizolvarea substanțelor greu solubile ; de exemplu : glicerina, uretanul, acidul citric, citrații, acidul tartric, tartrații, etilendiamina, benzoatul de sodiu, salicilatul de sodiu, chiar derivați pirazolonici, ureea, urotropina etc.

Dar toate aceste metode, mai ales acelea care folosesc formarea de complecși sau cele care au la bază imixtiuni în structura moleculară a substanțelor medicamentoase, pot modifica acțiunea lor farmacologică, așa că aducerea în soluții pe aceste căi este destul de limitată.

Din punct de vedere tehnic-farmaceutic, se poate considera ca ideală acea substanță ajutătoare care poate solubiliza în apă substanțele, fără să afecteze structura chimică sau să schimbe acțiunea lor terapeutică.

În ultima vreme au apărut o serie întreagă de substanțe, numite coloizi asociați, cu principala lor proprietate, chiar în cantități mici, să scadă tensiunea superficială a lichidului în care sînt puși și care corespund aproximativ dezideratului amintit.

Aceste substanțe, numite și tensioactive, se comportă astfel încît puse în apă se aglomerează monomolecular la suprafața de contact dintre cele două faze aer-apă, schimbînd tensiunea superficială a apei. Datorită faptului că moleculele acestor substanțe conțin grupări hidrofile și grupări hidrofobe, orientarea acestora se face conform afinității lor.

Același fenomen se întîmplă și la suprafața de contact „interfacială" a oricărui sistem format din faze nemiscibile, de exemplu : apă-ulei ; moleculele substanțelor tensioactive au în acest caz rol de emulgator. Tensiunea superficială scade brusc cu creșterea concentrației de substanță tensioactivă pînă la un punct, „concentrația critică", după care ea nu se mai modifică. La concentrația critică moleculele substanței tensioactive sînt așezate monomolecular la suprafața limită, alte molecule adăugate se plasează în interiorul lichidului în grămezi de dimensiuni coloidale numite „micelii". În cadrul miceliilor, moleculele substanței tensioactive se aranjează ca la suprafețele-limită : grupările hidrofile se îndreaptă spre faza apoasă, iar grupările hidrofobe se orientează spre centrul miceliului. Substanțele tensioactive cu proprietatea de a solubiliza au un H.L.B. (balanța hidrofil-lipofilă) 15—19. Cifrele sînt indicii numerici care indică predominarea relativă a grupărilor hidrofile sau hidrofobe a acestor substanțe. Proprietatea de a solubiliza se datorește capacității substanței tensioactive de a forma micelii care înglobează moleculele substanțelor hidrofobe insolubile, iar datorită scăderii tensiunii superficiale a vehiculului, precipitarea substanțelor este împiedicată. Substanțele hidrofobe de solubilizat sînt desfăcute și orientate către centrul miceliilor unde se solubilizează în grupările hidrofobe ale substanței tensioactive. Includerea substanțelor insolubile în micelii se poate face în două feluri în funcție de polaritatea sau apolaritatea lor. Substanțele polare insolubile se aranjează în micelii complexe alternînd cu moleculele substanței tensioactive, iar substanțele insolubile apolare (hidrocarburi etc.) se dizolvă în partea hidrofobă a miceliilor.

Dintre substanțele tensioactive, polisorbatului 80 îi corespunde mai pregnant proprietatea de a solubiliza. El face parte dintr-o serie de sub-

stanțe tensioactive neionogene de tip esteri cu acizi grași ai unor oze condensate cu oxid de etilen. Polisorbatul 80 este constituit din monooleat de sorbitan condensat cu cca. 20 de molecule de oxid de etilen. Este un lichid uleios, de culoare galbenă-verzuie, cu miros caracteristic, gust amărui și cu senzație de căldură pe limbă. Este solubil în apă, în soluții acide (5 % H_2SO_4) sau alcaline (5 % NaOH), în alcool etilic, metilic, cloroform și în majoritatea uleiurilor vegetale. Este insolubil în uleiurile minerale.

Produsul nu este iritant și este complet lipsit de toxicitate. Administrat intravenos se elimină în 12 ore, oral mai lent iar buna toleranță nu este încă bine explicată dacă se bazează pe resorbția grea sau pe degradarea compusului resorbit. Prin cercetări s-a dovedit că posibilitatea depozitării este exclusă.

Avînd în vedere că esterii acizilor grași cu polioxietilen suferă *in vitro* saponificare lipatică și că polioxietilenul se găsește în urină liber de acizi grași, trebuie să se admită că la trecerea lui prin tractul gastrointestinal se desfac, prin lipaza pancreatică, componentele : acizi grași, alcool, zahăr suferă degradări normale, iar polioxietilenul părăsește corpul nemodificat. Există un vast material care confirmă tolerabilitatea pe animal și om a substanțelor tensioactive ; nu au adus pînă acum nici un fel de complicații și se poate admite că, după degradarea lipatică a polisorbatului 80 în corp, substanțele medicamentoase își exercită activitatea nestingherite.

Folosirea polisorbatului 80 în soluții injectabile nu este încă deajuns cercetată, observațiile fiind izolate. Krantz și colaboratorii sugerează că în concentrații specificate de ei astfel de soluții pot fi recomandate.

În ceea ce privește comportarea polisorbatului 80 față de substanțele medicamentoase, în general nu prezintă reactivitate. Teoretic ar trebui ca proprietățile umectante ale substanțelor tensioactive să mărească activitatea medicamentelor. Dar nu este o regulă generală. În unguiente, cantități mici de substanță tensioactivă măresc acțiunea bacteriostatică a chimioterapicelor, sulfamidelor, antibioticelor. Se admite că la întrebuințarea unor cantități mai mari de substanțe tensioactive ca solubilizanți ar slăbi activitatea substanțelor bactericide.

Substanțele care pot fi solubilizate cu polisorbatul 80 sînt, în general, acelea care sînt solubile în alcool și eter. Cu polisorbat 80 pot fi rezolvate cu succes multe greutăți tehnice în prepararea medicamentelor ; de asemenea, poate contribui la îmbunătățirea calității medicamentelor printr-o resorbție mărită.

Cantitatea de polisorbat 80 ce trebuie folosită pentru eficiența solubilizării se obține prin tatonări în funcție de cantitatea substanței insolubile și nu de volumul final al soluției. Se tratează substanța insolubilă, solubilizată într-o cantitate minimă de alcool, cu un volum egal de polisorbat 80, eventual la cald, și se agită pînă la clarificare. Acesta se adaugă treptat, sub agitare, cîte puțin peste apa caldă la 60°. Dacă nu se produce o tulbureală înseamnă că s-a luat bine cantitatea de polisorbat 80 sau prea mult. În caz că se produce o tulbureală care persistă 2—5 minute deși se agită, se mai adaugă atunci o nouă cantitate de polisorbat 80 la soluția cu substanța insolubilă, se încălzește și se continuă amestecarea cu apă. Se poate dilua mai departe oricît.

Numeroase lucrări apărute în străinătate și în revistele noastre de specialitate au demonstrat utilitatea folosirii polisorbatului 80 în prepararea diverselor forme farmaceutice lichide, emulsii, unguente supozitoare etc. și, totodată, și a altor substanțe tensioactive, ca : polisorbatul 60, 40 sau 20. În această privință farmacopeele diferă ; cea Ungară prevede polisorbatul 60, iar cele ale Statelor Unite, Angliei etc. prevăd polisorbatul 80.

Într-o lucrare efectuată în Institutul de control al medicamentului și cercetări farmaceutice încă din 1960 și în alta efectuată la Facultatea de farmacie, apărută în revista Farmacia nr. 6/1960, s-a folosit polisorbatul 80 ca adjuvant cu aplicații practice în prepararea diverselor forme farmaceutice. În aceste lucrări s-a cerut înscrierea și la noi în noua Farmacopee ed. a VIII-a a polisorbatului 80.

Dat fiind faptul că aceste substanțe deschid perspective multe, am încercat și noi să facem unele aplicări practice în realizarea unor forme lichide cu substanțe medicamentoase greu solubile prin intermediul polisorbatului 80, pentru uz extern, intern și injectabil, cerute în unitățile noastre farmaceutice de circuit închis și deschis, respectiv Farmacia nr. 153 de pe lîngă Spitalul de tuberculoză și chirurgie osoasă și Farmacia nr. 40, București.

A. Prescripții pentru uz extern :

Rp. Efedrină hidroclorică	0,05	g
Mentol	0,10	g
Camforul	0,10	g
Sulfatiazol	1	fiolă
Soluție izotonică de clorură de sodiu ad.	20,00	g
Ds. extern, pentru nas.		

Prepararea prin amestec al tuturor acestor ingrediente duce la un lichid tulbure, cu precipitat, datorită insolubilității mentolului și camforului, pe de o parte, și formării unui precipitat fin, rezultat din reacția de neutralizare dintre efedrina hidroclorică și soluția de sulfatiazol (cînd se pune în libertate efedrina-bază și sulfatiazolul), pe de altă parte. Ar mai rezulta, de asemenea, un produs de condensare a sulfatiazolului și efedrinei. Sub această formă medicamentul nu poate fi eliberat, iar înlăturarea incompatibilităților arătate determină prepararea în 2 flacoane și înlocuirea soluției izotonice de clorură de sodiu cu ulei de floarea soarelui. Într-un flacon se prepară : soluție apoasă de sulfatiazol, se emulsionează cu soluția de mentol și camfor în ulei, iar în alt flacon se solvă efedrina hidroclorică în soluție izotonică de clorură de sodiu.

Folosind polisorbatul 80, toate greutățile de mai sus sînt înlăturate, obținîndu-se un lichid limpede într-un singur flacon, medicamentul avînd proprietățile terapeutice neschimbate. S-a lucrat astfel : se dizolvă mentolul și camforul în cîteva picături de alcool, se adaugă soluția din fiola de sulfatiazol și 6 g polisorbat 80. Se amestecă bine pînă se obține un lichid limpede. Se adaugă acesta cîte puțin sub agitare peste soluția izotonică de clorură de sodiu în care s-a dizolvat efedrina hidroclorică. Soluția se menține limpede peste limita de întrebuințare.

Rp.		
Zinc sulfuric	0,50	g
Nitrofuran	0,20	g
Apă distilată	500	g
Ds. : extern pentru spălături oculare.		

Solubilitatea nitrofuranului în apă este prevăzută 1 : 5 000. Practic s-a constatat că chiar în această concentrație, după puțin timp se depozitează o parte fină de nitrofuran nedizolvat, chiar lucrînd cu apă încălzită. Cu toate că nitrofuranul este insolubil în alcool sau eter, motiv care ne-a dat de gîndit de la început, întrucît se știe că substanțele insolubile în apă dar solubile în alcool și eter se pretează mai bine la solubilizarea lor cu polisorbat. Totuși, dependent de cantitatea mică de nitrofuran din prescripție, am reușit să-l solubilizăm cu 3 ml, polisorbat 80. Nitrofuranul a fost luat la mojar împreună cu polisorbatul 80, încălzit și apoi în mici cantități s-a adăugat în apă încălzită la 60°. S-a obținut o soluție clară.

Rp.	Vitamina A	300 000 u.
	Romergan	0,10 g
	Hidrocortizon	0,050 g
	Apă distilată	100 ml
D.s. :	extern, pentru clismă.	

Obișnuit, preparatul se eliberează sub formă de emulsie realizată cu gumă arabică desenzimată. Se utilizează guma desenzimată întrucît agenții oxidanți distrug vitamina A. În general preparatele cu vitamina A trebuie să fie manipulate cu atenție, să fie ferite de acțiunea oxigenului din aer, iar emulsiile se recomandă a fi preparate în prezența bioxidului de carbon.

Cu polisorbat 80 formula se poate prepara în felul următor : se solubilizează suspensia de hidrocortizon acetat (conținutul a 2 fiole) în 2 ml alcool, se adaugă soluția uleioasă de vitamina A și 5 ml polisorbat 80 ușor încălzit. Se amestecă bine. În apa fiartă și răcită, saturată cu bioxid de carbon și în care s-a solubilizat romerganul, se toarnă amestecul conținînd polisorbatul, vitamina A și hidrocortizonul, cîte puțin și sub agitare puternică. Soluția uleioasă de vitamina A este foarte fin dispersată în soluția celorlalte ingrediente într-o emulsie transparentă stabilă.

B. Medicamente lichide pentru uz intern :

Rp.	Chloral hidrat	4 g
	Calciu bromat	5 g
	Luminal sodic	0,60 g
	Trra. crategus	
	Trra. passiflorae	
	Trra. valerianae aa	5 g
	Sirop aurantii	20 g
	Apă de mentă ad.	100 g
D.s. :	intern, după aviz.	

Formula este frecvent utilizată sub numele de soluție „Pavlov".

Între ingredientele prescrise se întîmplă o serie de reacții care duc la precipitări, alterări etc. Astfel : luminalul sodic imprimă reacție alcalină care duce la degradarea cloralhidratului pînă la cloroform și formiat de sodiu cu precipitarea luminalului acid insolubil. Pe de altă parte, se mai pot întîmpla, în timp, și alte reacții sub influența bioxidului de carbon care duc la precipitarea carbonatului de sodiu și la luminalul calcic solubil. Apoi amestecul de tincturi în preparat dă o tulbureală rezultată din schimbarea concentrației alcoolice a tincturilor. Înlocuind luminalul sodic cu cel acid la cantitatea echivalentă, adică 0,54 g, cantitate care întrece doza maximă pe 24 de ore (0,50), prescripția ar trebui executată în două flacoane și nu prin suspendarea luminalului într-un singur flacon.

Cu polisorbat 80 prescripţia poate fi executată într-un singur flacon, iar produsul obţinut este un lichid limpede. Prin tatonări s-a găsit necesar folosirea a 11 ml polisorbat 80. Luminalul acid solubilizat în 2—3 ml alcool 95° se pune peste polisorbatul 80 la cald. Tot aci se adaugă şi tincturile. Se obţine un lichid uleios limpede. Pe de altă parte, bromura de calciu şi cloralhidratul se dizolvă în apa de mentă. Tot aici şi siropul de portocale. În această din urmă soluţie se adaugă, treptat şi sub agitare, soluţia de luminal cu tincturi şi polisorbat. Se obţine, la sfîrşit, un lichid limpede.

Deoarece se foloseşte o cantitate cam mare de polisorbat 80, cu toate că este inofensiv, total lipsit de toxicitate, dă totuşi preparatului un gust amărui care se adaugă gustului neplăcut al bromurii şi cloralului. Este necesar de adăugat un corector aromatizat. În lipsa uleiului de anason am adăugat 5 picături de ulei citri, încă de la început, în soluţia cu polisorbat. După unii autori s-ar fixa o limită 5% de polisorbat 80, cînd gustul poate fi corijat. În cazul nostru, dacă cantitatea soluţiei s-ar dubla la 200 g cu apă de mentă şi cu indicaţia de a se administra o dată cîte 2 linguri în loc de una, s-ar putea realiza o oarecare mascare a gustului neplăcut.

Rp.	Dionină	0,30 g
	Codeină hidroclorică	0,40 g
	Luminal sodic	0,50 g
	Trra belladona	5 g
	Aqua amigdalarum	30 g
D.s.:	intern, de 3 ori pe zi, cîte 15 picături.	

În acest caz, la amestecarea în soluţie a ingredientelor ca atare, separă un precipitat abundent de alcaloizi-baze şi luminal acid, datorită reacţiei între luminalul sodic şi sărurile de alcaloizi. Preparatul obişnuit nu se poate elibera decît în 2 flacoane întrucît administrarea se face în picături.

Folosind solubilizarea prin intermediul polisorbatului 80, formula se poate executa în două moduri : a) luminalul acid echivalent se tratează cu 2—3 ml alcool şi 5 ml polisorbat 80 şi se amestecă cîte puţin cu soluţia de alcaloizi sub agitare ; b) alcaloizii-baze plus tinctura solubilizată într-o cantitate mai mică de polisorbat 80 (3 ml), iar luminalul sodic solvat în apă de migdale. În ambele cazuri soluţiile rezultate sînt limpezi.

Rp.	Infuzie de tei		5/120
	Natriu benzoic		1 g
	Liq. amoniu acetic		1 g
	Bromoform		1 g
	Trra. belladona		
	Trra. aconiti	aa	XX pic.
	Sirop de tolu		
	Sirop codeină	aa	20 g
D.s.:	intern, 3 linguriţe pe zi.		

Prescripţia se prepară obişnuit sub formă de emulsie realizată cu gumă arabică şi ulei de floarea soarelui, aceasta întrucît cantitatea de bromoform prescrisă nu se solvă în cantitatea totală de vehicul.

Solubilizat bromoformul în 5 ml alcool şi 4 ml polisorbat 80 cărora li se adaugă tincturile, se trece cîte puţin în infuzia de tei sub agitare. În produsul limpede obţinut se adaugă celelalte ingrediente.

C. Medicamente injectabile :

La solicitarea medicilor din Spitalul de tuberculoză şi chirurgie osoasă (director : dr. Priboianu Mihail), s-au încercat şi obţinut soluţii sterile cu unele antibiotice cu sferă largă de acţiune, în concentraţii mai mari decît permitea simpla solubilizare a lor în apă, singure sau asociate, care să acţioneze intrafocal, intraarticular sau în abcese cu infecţii supraadăugate, în general cu stafilococi. Utilizarea orală a acestor antibiotice nu rezolva intenţia terapeutică, întrucît cantităţile de antibiotic care puteau să ajungă la locul infectat prin circuitul sanguin erau minime, cantităţi pentru care se manifesta o rezistenţă a germenilor. Totodată se ştie că abcesele şi fistulele acestea cronice în general, purtînd infecţii bacilare şi uneori suprainfecţii stafilococice sau cu alţi germeni, sînt sclerozate, ceea ce constituie o barieră pentru pătrunderea antibioticelor sau chimioterapicelor în aceste locuri. În aceste cazuri tratamentele locale devin o necesitate şi reprezintă 60—70 % procentual ca mod de aplicare a antibioticelor şi chimioterapicelor, atît cele specifice, cît şi cele generale.

În vederea acestui scop s-au preparat soluţii de cloramfenicol 2 şi 4 % (solubilitatea cloramfenicolului 0,25 %), de eritromicină 1 şi 2 % (solubilitatea 0,20 %), prin intermediul polisorbatului 80 şi soluţii asociate ale acestor antibiotice cu cicloserin 2,5 %. S-a recurs la aceste asocieri plecînd de la unele indicaţii din literatură care relevă că există un sinergism în activitatea antibioticelor cu sferă largă : penicilină, aureociclină, cloramfenicol etc. cu cicloserină (tebemicină).

Am căutat să verificăm aceasta bacteriologic ; totodată am urmărit să vedem dacă activitatea soluţiilor de antibiotice folosite a fost sau nu slăbită de prezenţa polisorbatului 80. Pentru a urmări aceste aspecte am preparat şi soluţii de cloramfenicol şi eritromicină în concentraţii care se încadrează în limitele indicilor de solubilitate în apă, fără folosirea vreunui adjuvant, avînd grijă ca soluţiile să fie la pH favorabile stabilităţii.

Greutatea care am întîmpinat-o a fost că în lipsa substanţelor pure de eritromicină şi cicloserină, am fost siliţi să extragem antibioticele respective din drajeuri şi capsule. Astfel, după îndepărtarea primelor două straturi lavabile de pe drajeurile de eritromicină, am îndepărtat tot mecanic şi cel de-al treilea strat rezistent faţă de sucurile acide, dar cu o slabă solubilitate în alcool. După aceste operaţii drajeurile uscate au fost pulverizate şi tratate cu cloroform pur. Dată fiind solubilitatea foarte mare a eritromicinei în cloroform, pe de o parte, şi insolubilitatea excipienţilor aglutinaţi în acelaşi solvent, pe de altă parte, ne-a permis extragerea antibioticului cu o pierdere de cca. 10 %.

Cantităţile de polisorbat folosite au fost de 20 ml în cazul soluţiilor de cloramfenicol de 4 % şi de 8 ml în cazul soluţiei de eritromicină de 2 %. La obţinerea soluţiilor prin intermediul polisorbatului 80 am ţinut seama de normele generale de solubilizare enunţate în partea introductivă a referatului. Dacă la soluţiile de cloramfenicol pot să apară, în timp, cristale aciculare, ele se redizolvă la o uşoară încălzire. Prepararea soluţiei de cicloserin 5 % din capsule s-a făcut în prezenţa unei cantităţi minime de bicarbonat, pentru a-i asigura un pH slab alcalin (7, 5) la care stabilitatea este mai mare decît în mediul acid, aşa cum apare soluţia la

solubilizarea substanței. Cicloserina este perfect solubilă 10%, astfel că în acest caz nu există nici o dificultate de solubilizare.

Sterilitatea soluțiilor s-a realizat prin filtrare, prin utilizarea proceselor aseptice cu aparatura și apa sterilizată în prealabil prin căldură. Am încercat și sterilizarea prin tindalizare la 70° a soluției de cloramfenicol 4% în prezența polisorbatului 80, fără degradarea antibioticului sau a substanței tensioactive. În cazul soluțiilor de eritromicină și cicloserină sterilizarea prin căldură nu este posibilă fără degradarea lor. În privința polisorbatului 80, sterilizarea la 100° nu este, de asemenea, posibilă, acesta fiind influențat de temperatura ridicată, cînd apare opalescență sau tulbureală. Apariția unei foarte ușoare opalescențe la tindalizare la 70° a soluției de cloramfenicol a fost reversibilă la răcirea soluției. În alte cazuri însă, și mai ales în prezența electroliților, tulbureala soluțiilor cu polisorbat 80 nu mai este reversibilă, caz în care polisorbatul 80 trebuie considerat descompus.

Tabelul I

Soluții	Comportarea față de germeni. Zone de inhibiție în mm rază				
	pH	Staf. 34	Staf. 48	Staf. 62	Colibacili
1. Cloramfenicol 4 g polisorbat 80 20 ml Apă distilată ad. 100 ml	5^{15}	4	9	9	10
2. Cloramfenicol 0,15 g Apă distilată ad. 100 ml	5^{60}	—	5	6	6
3. Cicloserin 5 g Bicarbonat de sodiu 1g Apă distilată ad. 100 ml	7^{30}	5 5—8 col. rez.	9	8	5 cu col. rez.
4. Cloramfenicol 2 g Cicloserină 2,50 g Bicarbonat de sodiu 0,50 g Polisorbat 80 10 ml Apă distilată ad. 100 ml	7^{10}	6 6—8 col. rez.	11	11	9
5. Eritromicin 2 g Polisorbat 80 8 ml Apă distilată ad. 100 m	8	—	11	10	6
6. Eritromicin 1 g Polisorbat 80 4 m Cicloserin 2,5 g Apă distilată ad. 100 m	7^{8}	5 5—6 col rez.	11	11	7

Tabelul I arată soluții de cloramfenicol, eritromicină, și cicloserină preparate singure și asociate, pH obținut, și comportarea lor în concentrațiile arătate față de unii germeni rezistenți în genere, recoltați în Spitalul de tuberculoză și chirurgie osoasă.

Soluţiile au fost aplicate intrafocal, realizînd ameliorări şi sterilizări în cazurile în care locul de origine al infecţiei a putut să fie atins de activitatea antibioticelor folosite în concentraţiile şi asociaţiile arătate.

Din datele expuse şi din utilizarea clinică rezultă :

a) existenţa unui sinergism între soluţiile de cloramfenicol, de eritromicină, pe de o parte, asociate cu cicloserină, pe de altă parte ; zonele de inhibiţie a celor asociate sînt mai mari :

b) cantităţile de polisorbat 80 folosite nu influenţează vizibil comportarea antibioticelor faţă de germeni şi în aplicarea în injecţii locale nu au avut vreo acţiune nocivă pentru organism ;

c) concentraţiile soluţiilor de antibiotice preparate s-au dovedit eficace, atît *in vitro*, cît şi intrafocal *in vivo* împotriva unor germeni consideraţi rezistenţi în antibiogramele obişnuite ;

d) din aplicaţiile clinice ale căror rezultate vor fi date mai amănunţit în altă expunere, soluţiile cu polisorbat 80 au dovedit o activitate bună, prelungită, puncţiile locale cu acestea făcîndu-se la 24 şi 48 de ore.

În concluziile privitoare la aplicarea polisorbatului 80 în diverse prescripţii pentru obţinerea unor forme lichide, se poate afirma :

1. S-au putut aplica eficient metode de solubilizare sau de mărire a solubilităţii la unele substanţe medicamentoase de uz intern, extern sau injectabile, cu ajutorul polisorbatului 80.

2. Prin efectuarea prescripţiilor arătate cu ajutorul polisorbatului 80, se realizează avantaje din punct de vedere farmaceutic şi terapeutic :

— se evită prepararea prescripţiilor în 2 flacoane (în cazurile arătate) ;

— se evită prepararea unor medicamente sub formă de suspensii, emulsii ;

— se evită formări de precipitate ;

— se poate evita folosirea unui vehicul mai puţin adecvat ;

— mărind solubilitatea în apă este mărită şi activitatea substanţelor.

3. Considerăm posibilă utilizarea polisorbatului 80 la prepararea unor soluţii injectabile cu aplicaţii intrafocale, cu eficienţă şi fără neplăceri.

BIBLIOGRAFIE

1. IONESCU STOIAN P. şi colab. — Substanţe tensioactive în receptură. Nota 1. Solubilizări realizate cu polisorbat 80, Comunicare făcută la S.S.M., Bucureşti, 1960.
2. ELLÖ I. — *Gyogyszereszet*, 1958, nr. 7—8.
3. ELLÖ I. — *Gyogyszereszet*, 1958, nr. 10, p. 225.
4. ULLMANN E. — *Arch. Pharm.* 1957, nr. 1, p. 1.
5. STĂNESCU V. şi colab. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1960, nr. 6, p. 463.
6. MISTCHELL J. colab. — *J. Amer. Pharm. Ass.* ed. St., 1951, nr. 1, p. 23.
7. HANS WOGT — *Die Pharmazeutche Industrie*, 1957, nr. 12, p. 483.
8. STANCIU N., IONESCU STOIAN P., OPARI A. — Note de curs pentru incompatibilităţi farmaceutice.
9. OŢELEANU D., STĂNESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, vol. 2, Ed. medicală, Bucureşti, 1961, p. 293 ; 313.

Articol intrat în redacţie la 15 iunie 1962.

Indicele de clasificare 615-014.1

REFERAT

ACȚIUNEA TERAPEUTICĂ A FENILACETATULUI DE SODIU ȘI A SULFATULUI DE VANADIL FOLOSIȚI SEPARAT ȘI ASOCIAȚI ÎN ATEROSCLEROZA EXPERIMENTALĂ, V. V. Kokhov, Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1962, vol. 143, nr. 3, p. 744.

În patogeneza aterosclerozei s-a stabilit că lipidele și mai cu seamă colesterolul, joacă un rol important.

În prezent se cunosc multe substanțe chimice care inhibează sinteza colesterolului endogen. Printre acestea se numără sarea de sodiu a acidului feniletilacetic (FEA) și ionii de vanadil. În experiențele *in vitro* pe suspensii hepatice s-au confirmat datele din literatură, cu privire la acțiunea inhibitoare a acestor substanțe asupra formării colesterolului din acetat și s-a stabilit că ele produc o intensificare a catabolismului acestuia.

Dacă feniletilacetatul de sodiu se întrebuințează în asociație cu ionii de vanadil într-o anumită proporție, acțiunea lor se mărește. Faptul observat prezintă importanță pentru că în literatură, nu există date decît asupra acțiunii lor separate.

De aceea autorul a luat în studiu această problemă și în lucrare prezintă date cu privire la rezultatele obținute prin folosirea în asociație a celor doi compuși în tratamentul aterosclerozei experimentale provocate la iepuri.

Experiențele s-au făcut pe 40 iepuri masculi în greutate de 2,5—3 kg, cărora li s-a provocat ateroscleroza cu ajutorul soluției uleioase de colesterol 20% administrate parenteral, zilnic, în doze de 0,2 g/kilocorp, timp de 4 luni. După această perioadă, animalele erau împărțite în 4 grupe de cîte 10 animale, alese astfel încît să nu prezinte deosebiri esențiale în ceeace privește indicele $\frac{\text{colesterol}}{\text{lecitină}}$ și media concentrației colesterolului sanguin. Toate animalele erau alimentate identic însă grupele formate erau folosite astfel:

— grupa I era grupă martor și nu i se făcea nici-un tratament;

— grupa a II-a primea zilnic 200 mg/kilocorp soluție de FEA 10%;

— grupa a III-a primea subcutanat 0,3 mg/kilicorp sulfat de vanadil ($VOSO_4 \cdot 2H_2O$) sub formă de soluție apoasă 0,04%;

— grupa a IV-a primea subcutanat 200 mg/kilocorp soluție FEA și 0,3 mg/kilocorp sulfat de vanadil. Experimentarea terapeutică a durat trei luni și jumătate și observațiile s-au făcut prin întreruperea terapeuticei o dată pe lună, cînd s-a recoltat sîngele și s-a determinat în ser, fosfolipidele și colesterolul.

La sfîrșitul perioadei de tratament animalele erau sacrificate, se scoteau aortele și după îndepărtarea adventicelor se supuneau determinării colesterolului și lipidelor totale.

Toate aceste experiențe au dus la următoarele rezultate:

— după 4 luni de administrare de colesterol toate animalele au prezentat o creștere a colesterolului sanguin și a lecitinei. Hipercolesterinemia era mai pronunțată decît hiperlecitinemia;

— după întreruperea administrării se observă, la iepurii martori, o scădere a concentrației de colesterol și de lecitină din sînge;

— la celelalte grupe de animale supuse tratamentului se observă o scădere mai intensă a colesterolului și lecitinei sanguine decît la animalele martor. La animalele care erau supuse tratamentului asociat a celor doi compuși, scăderea lecitinei și a colesterolului era mai mare decît la toate celelalte grupe.

Cantitatea de colesterol și de lipide din aortele animalelor care au fost supuse tratamentului asociat era mult mai scăzută decît la celelalte animale, ceeace demonstrează eficacitatea tratamentului asociat cu cei doi compuși.

C. Apreotesei

FARMACIA
vol. X, nr. 11, anul 1962

Folosirea undecilenatului de ortooxichinoleină în ginecologie

Prof. **C. Popescu**, farm. **Cl. Brăileanu**, farm. **V. Stănescu**, farm. **Cornelia Fica**, Facultatea de farmacie în colaborare cu dr. **A. Pandele**, dr. **D. Gherculescu**, Spitalul „Ilie Pintilie"

În lucrări anterioare am arătat prepararea acidului undecilenic, a sărurilor și derivaților lui, precum și diferite forme famaceutice preparate cu aceste substanțe : pulberi, soluții, emulsii, unguente, supozitoare și ovule.

Lucrarea de față are drept scop să stabilească în ce măsură contribuie excipientul respectiv la buna dispersare a undecilenatului de ortooxichinoleină pentru ca substanța activă să aibă o acțiune optimă.

În acest sens am preparat ovule cu aceeași substanță activă și excipienți diferiți : unt de cacao, masă gelatinoasă, polietilenglicoli, emulgin, geluri hidrofile etc.

Partea experimentală

I. Prepararea de ovule cu undecilenat de ortooxichinoleină.

S-a luat în lucru următoarea formulă 1 :

Ortooxichinoleinum undecilenicum	0,20
Excipiens	*q. s.*
M. f. : supp. vaginalis	

a) *Folosirea untului de cacao.* S-au preparat ovule folosind tehnica de modelare în condițiile obișnuite din farmacie și tehnica topirii untului de cacao și turnare în forme.

Ținînd seama de faptul că untul de cacao este un amestec de trigliceride, el nu are un punct de topire fix. Topind untul de cacao, farmacistul trebuie să observe condițiile de încălzire.

Cînd este supraîncălzit, untul de cacao devine complet lichid, este limpede și se solidifică greu la răcire. Se cîntărește întreaga cantitate de unt de cacao (5 g pentru un ovul) ; jumătate cantitate de excipient se topește într-o capsulă de porțelan pe baia de apă, iar cealaltă jumătate se malaxează cu substanța activă. Se aduce amestecul fluid peste al doilea amestec.

În masa fluidă obținută se adaugă cîteva fragmente unt de cacao răzuit și se toarnă în forme răcite la gheață și unse cu ulei de parafină. Timpul de răcire a ovulelor este de 5 minute.

Ovule alb-gălbui în secțiune omogene, la conservare în borcane deschise, după 24 de ore, exudează fine ace cristaline de substanță activă. În borcane astupate exudarea nu are loc.

b) *Folosirea masei gelatinoase.* Undecilenatul de ortooxichinoleină nu se dizolvă în glicerină și nici nu se amestecă cu masa gelatinoasă fluidificată. Este nevoie de un agent emulsiv care să fie amestecat cu substanța activă. În acest scop am folosit sulfatul de lauril sodic 0,50% (față de masa gelatinoasă).

Sulfatul de lauril sodic s-a amestecat într-o capsulă cu o cantitate de glicerină (care se scade din masa totală) ; se adaugă apoi peste substanța activă, se omogenizează și se aduce peste masa gelatinoasă la temperatura 40°.

Se obține un amestec vîscos, de culoare galbenă-verzuie, unde undecilenatul de ortooxichinoleină se găsește dispersat omogen datorită agentului emulsiv. Masa se toarnă în forme metalice de ovule, în prealabil răcite.

Ovule de culoare galbenă-verzuie. Se conservă în borcane închise la culoare, la loc uscat și ferite de lumină.

Sub influența luminii și umidității se închid la culoare, devenind brun deschis și se acoperă cu un strat subțire de substanță activă.

c) *Ovule cu polietilenglicoli.* S-au preparat ovule cu carbowax 1540. Acesta este un produs alb, de consistența cerii, solubil în apă și în alcool.

Temperatura de solidificare 43—46°. Substanța nu hidrolizează și nu constituie mediu pentru dezvoltarea microorganismelor.

După topirea excipientului pe baia de apă se adaugă substanța activă și se toarnă în forme răcite. Se obțin ovule, de culoare albă-gălbuie rigide.

Aceste ovule nu se desfac la temperatura corpului. Pentru a ușura resorbția s-a căutat să se scadă punctul de topire al carbowaxului 1540 prin amestecare, în anumite proporții cu grăsime hidrogenată, glicerină, propilenglicol și emulgin.

Carbowax 1540	8	6	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Grăsime hidrogenată	2	4	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glicerină	—	—	—	2	4	6	—	—	—	—	—	—
Propilenglicol	—	—	—	—	—	—	2	3	4	—	—	—
Emulgin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	4	6
Punct de picurare	45	44	43	40	40	39	37	38	37	43	42	39

Din tabelul I se constată faptul că adaosul de 20 g propilenglicol la 100 g carbowax 1540 dă un amestec care se topește la temperatura corpului. Tot astfel amestecînd 10 p. carbowax 1540 cu 6 p. emulgin se obțin ovule care se topesc la 39°.

d) *Ovule preparate cu emulgin.* Se prepară topind emulginul pe baie de apă sub temperatura 40°. În masa fluidă se dispersează omogen undecilenatul de ortooxichinoleină.

Ovule de culoare galbenă-verzuie, care se conservă bine în timp.

Experimentări clinice

a) *Ovule cu unt de cacao.* S-au folosit la bolnave cu vulvovaginite acute și cronice tricomonazice (două serii de 8 ovule pentru o bolnavă).

În toate cazurile la examenul citobacteriologic al conținutului vaginal, flora vaginală conținea și numeroase leucocite polinucleare și diferiți germeni banali (de obicei coci gram-pozitivi). Din punct de vedere clinic rezultatele au fost bune, în sensul că analiza efectuată după a doua serie de ovule a arătat lipsa parazitului și o diminuare accentuată a leucoreei.

Ovulele nu au avut o acţiune iritantă, însă topirea şi răspîndirea pe mucoasă a untului de cacao a fost oarecum defectuoasă. La fel se pare că şi acţiunea de resorbţie a fost slabă.

b) *Ovule cu masă gelatinoasă.* S-au experimentat 48 de ovule la 5 bolnave (la una din bolnave, 2 serii a 8 ovule). Toate sufereau de vulvovaginite cu *Tricomonas vaginalis.* Unul din cazuri prezenta o infecţiune acută recentă însoţită de prurit intens, iar un alt caz o tricomonază survenită după o intervenţie operatorie, făcută pentru a restabili o tulburare de statică pelviană. Celelalte 3 cazuri erau constituite din bolnave cu tricomonază vaginală cronică, care au făcut în decursul timpului diferite şi multiple tratamente.

În cazul cu afecţiune recentă şi prurit intens am avut rezultat bun şi mai ales pruritul a dispărut după primele 3 zile de tratament. De semnalat însă că după menstruaţie, la examenul citobacteriologic al conţinutului vaginal s-a semnalat din nou prezenţa parazitului.

Bolnava neprezentîndu-se pentru o nouă serie de tratament credem că în acest caz tratamentul incomplet (numai o serie) a făcut să avem un rezultat necorespunzător.

Din celelalte 4 cazuri se poate trage concluzia că acţiunea terapeutică este bună, iar formula ovulelor preparate cu masă gelatinoasă este superioară ovulelor preparate cu butir cacao, deoarece :

— topirea la nivelul mucoasei vaginale a fost mai bună, la fel emulsionarea secreţiei vaginale ;

— ovulele au avut o acţiune bună şi asupra pruritului care de multe ori însoţeşte vulvovaginita tricomonazică, mai ales în faza acută.

c) *Ovule cu polietilenglicoli.* S-au folosit pentru experimentare clinică, atît ovule preparate cu carbowax 1540 şi propilenglicol 10 : 2, cît şi ovule preparate cu carbowax 1540 şi emulgin 10 : 6, ambele avînd încorporate 0,20 g undecilinat de ortooxichinoleină.

În ambele cazuri topirea ovulelor şi dispersarea lor la nivelul mucoasei vaginale s-a făcut bine ; nu au avut acţiune iritantă, iar rezultatul clinic şi citobacteriologic a arătat scăderea leucoreei şi dispariţia parazitului.

d) *Ovule cu emulgin.* S-au întrebuinţat în 18 cazuri, şi anume :

— în 4 cazuri de vulvovaginite cu *Tricomonas vaginalis* (fără alte asocieri patogene) ;

— în 8 cazuri de vulvovaginite micozice ;

— în 6 cazuri de leucoree, datorită unei asocieri patogene, formate din micoze, agenţi patogeni banali (coci, streptococi gram-pozitivi, stafilococi gram-pozitivi, *Bacterium coli comunae,* gram-negativi, *Proteus vulgaris* etc.) şi *Tricomonas vaginalis.*

Menţionăm că în 7 din cazurile noastre se remarcă clinic şi infecţii ale căilor urinare uretrale şi vezicale.

Tehnica. După 2 zile de la terminarea fluxului menstrual s-au introdus ovulele cu undecilenat de ortooxichinoleină seara la culcare, cît mai profund, în fundul de sac vaginal posterior, cu ajutorul speculului vaginal (în majoritatea cazurilor, tratamentul s-a făcut la bolnavele internate, 16 cazuri).

În tot acest timp nu s-a asociat nici o altă medicaţie locală, administrîndu-se în medie 8 ovule în cursul unui ciclu, în unele cazuri repetîndu-se tratamentul după prima menstruaţie.

Cercetări clinice şi de laborator. Cele două simptome majore — leucoreea şi pruritul — au fost influenţate în bine în majoritatea cazurilor. Examenele de laborator repetate după prima menstruaţie au arătat rezultate diferite după etiologia afecţiunii.

Astfel în vulvovaginite micozice undecilenatul de ortooxichinoleină sub formă de ovule a dat bune rezultate, remarcîndu-se următoarele :

— durerile, senzaţiile de arsură la nivelul vulvei şi pruritul — simptomul cel mai supărător pentru bolnave — au dispărut de la primele ovule ;

— de asemenea aspectul eritematos sau de mucoasă depalisată care prezenta depozite mici albe, punctiforme, a dispărut ;

— porţiunea vaginală a colului, cu aspect colposcopic de colpită intensă, a revenit la aspectul normal după primele serii de ovule ;

— la examenul citobacteriologic al conţinutului vaginal, făcut la terminarea tratamentului, s-a constatat dispariţia de pe lamă a parazitului.

Aceste constatări ne fac să credem că acţiunea fungicidă a preparatului este foarte bună, el fiind capabil să pătrundă prin stratul cornos superficial, pentru a veni în contact cu agentul patogen pe care-l distruge datorită proprietăţilor fungicide.

Se pare că permeabilitatea a fost sporită prin incorporarea substanţei active într-un vehicul adecvat.

În vulvovaginite micozice asociate cu floră banală, s-a obţinut dispariţia micozei şi diminuarea leucoreei. Asocierea în aceste cazuri de pulverizaţie locală cu sulfatiazol, a dat rezultate bune, deoarece aceste leucoree purulente, groase, fetide, datorită germenilor banali (coci diverşi, colibacili etc.) sînt foarte sensibili la tratamentul local cu sulfamide.

Şi în aceste cazuri, pruritul foarte intens, care supără bolnavele, a dispărut aproape complet. Tot în aceste cazuri, disuria, de care se plîngeau la început majoritatea bolnavelor, a dispărut. *În tricomonaza vaginală* ovulele s-au experimentat în 4 cazuri : în 2 cazuri secreţie albăgălbuie, spumoasă, caracterizînd infestaţia vaginului cu tricomonas, s-a redus mult de la primele ovule, pentru a dispărea complet la sfîrşitul primei serii de 8 ovule. Examenul microscopic efectuat după prima menstruaţie a fost negativ. După 2—3 fluxuri menstruale, parazitul a reapărut la examenul microscopic şi fenomenele locale au reapărut, fără a avea însă intensitatea dinainte de tratament.

În celelalte 2 cazuri rezultatul a fost negativ, fenomenele locale cedînd la tratament. În cazurile în care pe lîngă *Tricomonas vaginalis* leucoreea conţinea şi alţi agenţi patogeni, rezultatele clinice au fost mai bune, pentru că bolnavelor li s-au ameliorat fenomenele locale inflamatoare şi pruritul a cedat în intensitate.

Cele de mai sus arată că undecilenatul de ortooxichinoleină are proprietăţi fungicide certe şi asocierea cu alte preparate ar putea să aducă vindecări şi în tricomonazele vaginale care de multe ori sînt asociate cu alţi agenţi patogeni.

Formula a 2-a. În această formulă substanţa activă s-a asociat cu nitrofuran şi criogenină după următoarea formulă :

Nitrofuranum	0,05
Criogeninum	0,10
Ortooxichinoleinum undecilenicum	0,10
Excipiens	*q. s.*

M. f. : *supp. vaginalis*

folosindu-se excipienţii asemănători primei formule. Experimentările clinice la ovulele preparate cu *unt de cacao.*

S-au folosit cîte 8 ovule pentru un tratament, la bolnave cu tricomonază vaginală, una avînd şi *Candida albicans* (în acest din urmă caz tratamentul s-a arătat ineficace). În celelalte cazuri efectul terapeutic a fost bun.

Se remarcă, de la început, că formula aceasta care conţine şi nitrofuran şi criogenină se arată ca un agent mult mai puternic contra infestării cu *Tricomonas vaginalis.*

Nu are acţiune iritantă şi efect terapeutic evident în ceea ce priveşte pruritul.

Ovulele cu masă gelatinoasă s-au întrebuinţat la bolnave în acelaşi dozaj (cîte 8 ovule pentru fiecare). După o singură serie rezultatele nu sînt definitive. Este necesar să se administreze o altă serie şi după prima menstruaţie.

În toate cazurile *Tricomonas vaginalis* a dispărut cu toate că leucoreea, alcătuită din floră banală, s-a menţinut.

Ovulele cu polietilenglicoli dau rezultate asemănătoare masei gelatinoase.

Emulsionarea secreţiei este mai bună datorită faptului că în compoziţia masei ovulelor există 50% emulgin.

Ovulele cu emulgin s-au folosit la 8 bolnave :

6 bolnave cu *Tricomonas vaginalis ;* 1 operată — histerectomie pe cale vaginală cu secreţie abundentă leucoreică de gradul IV postoperatorie, iar alta leucoree de gradul III, coci gram-pozitivi fără *Tricomonas vaginalis.*

Ovulele au avut o eficacitate maximă terapeutică în toate cazurile de *Tricomonas vaginalis,* cît şi în celelalte 2 cazuri. Nu au acţiune iritantă. Se topesc lent şi uniform (cîteva ore) pe întreaga suprafaţă a mucoasei vaginale.

Dau cele mai bune rezultate din punct de vedere clinic şi al controlului bacteriologic al conţinutului vaginal.

Forma a 3-a şi a 4-a. Comparativ, undecilenatul de ortooxichinoleină simplu sau asociat cu nitrofuran şi criogenină în excipienţi diferiţi, noi am experimentat asocierea criogeninei alături de acid undecilenic sau undecilenat de ortooxichinoleină.

Criogeninum	0,50	0,50
Ac. undecilenicum	0,10	—
Ortooxichinoleinum undecilenicum	—	0,10
Excipiens	*q. s.*	*q. s.*

Experimentările clinice, la bolnave prezentînd leucoree, prurit, tricomonas au dovedit că emulginul se comportă cel mai bine ca excipient de emulsionare a substanţelor încorporate.

În cazul de faţă se remarcă superioritatea formulei de asociere a criogeninei cu undecilenat de ortooxichinoleină.

După administrarea de 6—8 ovule, leucoreea şi pruritul au dispărut, iar examenul de laborator a arătat dispariţia tricomonazei.

Concluzii

S-a încorporat undecilinat de ortooxichinoleină simplu sau asociat cu criogenină şi nitrofuran în ovule preparate cu diverşi excipienţi : butir cacao, masă gelatinoasă, polietilen glicol, emulgin, geluri hidrofile.

Experienţele clinice dovedesc că undecilinatul de ortooxichinoleină dă cele mai bune rezultate în vulvovaginite micozice, leucoree, trichomonază vaginală, în următoarele formule de ovule :

a)	Ortooxichinoleinum undecilenicum	0,20
	Emulginum A. P.	q.s.
b)	Nitrofuranum	0,05
	Criogeninum	0,10
	Ortooxichinoleinum undecilenicum	0,10
	Emulginum A. P.	q.s.
c)	Criogeninum	0,50
	Ortooxichinoleinum undecilenicum	0,10
	Emulginum A. P.	q.s.

Pentru fiecare produs s-a stabilit tehnica de asociere a componentelor şi conservarea produselor.

BIBLIOGRAFIE

1. BRĂILEANU CL., STĂNESCU V. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1959, nr. 2.
2. * * * — Brevet de invenţie, nr. 2 159/41 560 din 30.VII.1957. Excipient pentru supozitoare, globule şi unguente şi preparate cosmetice şi procedeu pentru obţinerea sa.
3. BÜCHI I., OESCH P. — *Pharm. Acta, Helv.*, 1945, nr. 20, p. 129.
4. COCHILLO A. F. — *O. S. A. Med. J.*, 1956, nr. 7, p. 109.
5. COLLINS A. P., HOHMAN I. R., ZOPF L. C. — *Amer. prof. Pharm.*, 1957, nr. 23, p. 231.
6. GHEORGHIU I., GRUNBERG D., NOAGHEA GH., POPESCU C., OPARI A., BRĂILEANU CL., *Obstet. şi ginec.*, 1956, nr. 1.
7. GOODMAN L., GILLMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, Bucureşti, 1960, p. 1 013.
8. HUSA W. — Pharmaceutical Dispensing, Ed. Mack, Easton, 1959, p. 424.
9. LEBEAU P., JANOT M. — Traite de Pharmacie Chimique, vol. III, Ed. Masson, Paris, 1946, p. 3 296.
10. POPESCU C., BRĂILEANU CL., NEGOIŢĂ ST., GHEORGHIU N., POJOGEANU V. — Conferinţa naţională de farmacie, volum omagial, editat de M.S.P.S. şi Secţia Şt. Med., 1958, p. 315—322.
11. POPESCU C., BRĂILEANU CL., POPOVICI N., NICULESCU V., MIHALCU M., TRIPA P. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1961, nr. 7, p. 397—401.
12. POPESCU C., BRĂILEANU CL., POPOVICI N., STĂNESCU V., BĂDESCU I., NICULESCU V., WOLKONSKI AL., DONCIU EL. — *Farmacia (Bucureşti)*, nr. 9, p. 529, 1961.
13. POPESCU C., PROTOPOPESCU TH., OPARI A., BRĂILEANU CL., STĂNESCU V. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1954, nr. 4, p. 38—42.
14. REMINGTON — Practic of Pharmacy, Ed. Mack, Easton, 1956.
15. SCOVILLE — The Art of Compounding, Ed. Mc. Graw-Hill, New-York, 1957, p. 521—523.
16. VAECK S. V. — *Internat, Chocolate rev.*, 1951, nr. 6, p. 100.

Articol intrat în redacţie la 10 aprilie 1962.

FARMACIA
vol. X, nr. 11, anul 1962

Rezolvarea unor probleme de tehnică farmaceutică *

Farm. **Al. Matei**, farm. **E. Pavel**, farm. **Doina Bratu**, farm. **Elena Ionescu**, farm. **Rodica Baltazar**, farm. **Iulia Vasilescu**, farm. **Ivona Georgescu**, farm. **Ioana Popescu**

Lucrare efectuată în cadrul Oficiului farmaceutic regional Argeş, Laboratorul de controlul medicamentului
Spitalul unificat de tuberculoză Piteşti

Aplicarea în practică a celor mai noi metode, analizarea aprofundată a fenomenelor fizico-chimice care pot avea loc în prepararea unor forme farmaceutice, folosirea aparaturii celei mai adecvate constituie obiectivele principale care trebuie să stea în permanenţă în atenţia noastră în scopul final al obţinerii unor produse corespunzătoare pe care să le punem la îndemîna oamenilor bolnavi.

Dintre prescripţiile medicale pe care le întîlnim în activitatea noastră şi care prin formularea lor au cerut o rezolvare deosebită am ales cîteva pe care le vom prezenta în scopul uniformizării metodei de preparare, aceasta pentru a nu mai prezenta bolnavului produse variate ale aceleiaşi perscripţii.

Rp. :*Argenti nitrici* 0,50 g
Balsami Peruviani 5 g
Sol. foliculini 50 000 u., o fiolă
Penicilini natrii 40 000 u., un flacon
Sol. vitamini A, un flacon
Sol. vitamini F, un flacon
Vaselini 5 g
Adeps lenae anhidrici 25 g
M. f. : unguent ; *Ds.* : extern.

Analizată teoretic această formulă se pare că ar putea fi preparată menţinînd prescripţia aşa cum a fost formulată. Teoretic noi ştim că penicilina este inactivată de argintul nitric. Deci, problema majoră care trebuie rezolvată în această prescripţie este tocmai această asociere. Prepararea unguentului în cantitate mică, adică pentru 2—3 zile, precum şi amestecarea soluţiei de argint nitric cu o cantitate dublă de oxid de aluminiu sau de caolin ar constitui rezolvări teoretice ale acestei formulări.

În afară de această problemă majoră, în formula de mai sus trebuie avut în vedere şi balsamul de Peru a cărui aducere în unguent alături de vaselină ştim că este destul de dificilă.

Trecînd la analizarea practică a posibilităţilor de rezolvare a acestei prescripţii cu mijloacele din farmacie am constatat următoarele : prepa-

* Comunicare făcută la Simpozionul de farmacie, Piteşti, între 15 şi 16.VI.1962.

rarea unguentului fără a lua măsuri de protejare a antibioticului și de suspendarea balsamului de Peru duce la obținerea unui unguent necorespunzător și neomogen, a cărui activitate farmacologică este de foarte scurtă durată.

În studiul ce l-am făcut, pentru a obține un produs corespunzător, am preparat baza de unguent din 25 g vaselină și 25 g lanolină, căruia i-am determinat pH la hîrtia indicator universal și am constatat că este în jur de 6,5—6,6. După sterilizarea bazei la 180° la pupinel, timp de o oră, cînd temperatura a scăzut la 35°, am adăugat amestecului soluția de vitamina A, soluția de vitamina F și fiola de foliculină. Cercetînd apoi pH am constatat că el s-a menținut în limitele arătate mai sus. În cîteva picături de apă sterilă am dizolvat cantitatea de argint nitric prescrisă pe care am încorporat-o într-o parte din baza de unguent, într-o altă parte de bază, am preparat un unguent cu penicilina, iar cu restul de bază am amestecat balsamul de Peru. Cele trei unguente parțiale le-am adus într-un mojar steril și prin amestecare am obținut un unguent omogen care s-a menținut în această stare numai 3 zile, după care balsamul de Peru a separat, iar culoarea unguentului a virat spre gri din cauza reducerii argintului din azotatul de argint de către lanolina din bază.

Pentru a înlătura acest inconvenient am amestecat balsamul de Peru cu o cantitate dublă de ulei de ricin pe care am scăzut-o din cantitatea de vaselină prescrisă, iar amestecul de balsam de Peru și ulei de ricin l-am adus în unguent la sfîrșit, produsul astfel preparat menținîndu-și omogenitatea multă vreme.

Dacă din punct de vedere tehnic am reușit să rezolvăm problemele ridicate de prepararea unui medicament de calitate din punct de vedere farmacologic, produsul nu era corespunzător. Pentru a ajunge la această concluzie, am procedat la cercetarea acțiunii farmacodinamice a unguentului în felul următor : după prepararea unguentului, așa cum am arătat mai sus, am trecut la determinarea timpului în care acțiunea bacteriostatică a penicilinei rămîne nealterată de prezența argintului nitric. Determinarea activității antibiotice a penicilinei s-a făcut prin metode difuzimetrice în dublu strat folosind următoarele medii :

Mediul de bază :

Agar-agar	40 g
Apa	1 000 g
pH după sterilizare	6,5

Mediul de suprafață :

Extract de carne	6 g
Natriu clorat	10 g
Glucoză	1 g
Apă	1 000 g
pH după sterilizare	6,8—7

Pentru aceasta am adus unguentul peste o cultură de stafilococi cultivați pe mediile de mai sus și obținuți de la bolnavii A. I. și I. L., internați la spitalul de tuberculoză Pitești și care numai făcuseră niciodată tratament cu penicilină.

Cercetarea s-a făcut cu un unguent preparat conform prescripției de mai sus, comparativ cu un unguent la care azotatul de argint fusese

înlăturat și am constatat că zona de inhibare a dezvoltării agenților patogeni după 24 de ore era în cazul unguentului cu azotat de argint și penicilină de 8 mm, iar la unguentul fără azotat de argint de 30 mm. Repetînd operația zilnic pe această tulpină cu aceleași unguente, chiar din ziua a doua zona de inactivare la unguentul cu azotat de argint și penicilină s-a redus la 7 mm, iar la celălalt unguent preparat fără azotat de argint s-a menținut aceeași. În ziua a treia, zona de inactivare s-a redus total în primul caz, iar în cel de-al doilea s-a redus la 20 mm. După 5 zile unguentul fără azotat de argint mai prezenta o zonă de inactivare de 12 mm, iar în ziua a 6-a de 10 mm, pentru ca în ziua a 7-a zona de inactivare să se reducă la 8 mm, iar în ziua a 9-a să dispară aproape complet.

În urma acestor observații am încercat același lucru executînd aceleași operații, dar cu un unguent la care soluția de azotat de argint s-a amestecat cu caolin în cantitate dublă față de cantitatea de azotat de argint prescrisă și am constatat că situația nu s-a îmbunătățit, inactivarea totală survenind după 2 zile.

Analizînd rezultatele obținute în urma acestor determinări pe mediile de cultură arătate mai sus s-a confirmat prima analiză teoretică asupra formulei. Colectivul nostru socotește necesar a recomanda că prescripțiile de genul celei de mai sus, pentru a-și putea atinge scopul pentru care au fost formulate, trebuie executate prin scoaterea azotatului de argint din amestec, evitînd în felul acesta inactivarea penicilinei și reacția dintre azotatul de argint și lanolină, care am văzut că duce la reducerea azotatului de argint, la argint metalic cînd unguentul se colorează în gri.

Pentru a nu priva bolnavul de acțiunea cicatrizantă și antiseptică a azotatului de argint, propunem să se prepare separat un unguent cu azotat de argint în vaselină pe care bolnavul să-l folosească alternativ cu primul unguent.

O altă prescripție :

Rp. Calci clorati 3 g
Efedrini hydroclorici 0,30 g
Natrii thiosulfurici 6 g
Sol. acidi ascorbici a 2 ml, X fiole
Sirupi belladonae 25 g
Sirupi simplici 80 g
Aquae destillatae 180 g
M. f. soluție ; *Ds. :* intern, 4—6 linguri pe zi.

Primul lucru care ne atrage atenția în această formulă este asocierea tiosulfatului de sodiu cu substanța care imprimă soluției un pH acid, fapt care va duce mai devreme sau mai tîrziu la un produs necorespunzător.

Pentru a obține un produs de calitate, colectivul nostru a analizat toate posibilitățile care ne-ar putea conduce la rezolvarea cu mijloacele din oficină a tuturor problemelor care se nasc prin această asociere.

Pentru aceasta am determinat potențiometric pH soluției de clorură de calciu, soluției de efedrină și soluției de tiosulfat de sodiu, precum și pH siropului simplu, alături de cel de belladonă și am constatat că soluția de clorură de calciu, deși conform Farmacopeei romîne, ed. a VII-a trebuie să fie neutră, are un pH 6,5, cea de efedrină hidroclorică 6,57, cea de tiosulfat de sodiu 8,15, iar siropurile un pH 6,92. Soluția de acid ascor-

bic, conform Farmacopeei romîne ed. a VII-a, are un pH 5,5—6,2. Determinarea potențiometrică, făcută de noi cu electrodul de platină în prezența chinhidronei, a dat un pH de 5,5. Avînd aceste date am procedat în felul următor : soluția de clorură de calciu, preparată într-o cantitate de apă distilată, s-a amestecat cu soluția de efedrină hidroclorică preparată separat și cu siropurile, adăugînd apoi soluția de tiosulfat de sodiu, preparată în 15 ml apă distilată, iar la urmă am adăugat restul de apă. Determinarea pH soluției totale ne-a arătat o valoare de 7,5 ; adăugînd acestui amestec cele 10 fiole de acid ascorbic și determinînd imediat pH soluției, am constatat că el a scăzut la 6,1. Lăsînd soluția astfel preparată în repaus în condițiile de conservare pe care bolnavul le are la dispoziție, am constatat — după 4 zile — că soluția a început să depună un depozit foarte fin și să degaje un miros de acid sulfuros, ceea ce ne-a determinat să conchidem că mediul acid creat de vitamina C și celelalte ingrediente a descompus tiosulfatul de sodiu la acid sulfuros, iar depozitul fin depus nu era altceva decît sulf coloidal.

Constatînd însă că descompunerea tiosulfatului de sodiu este accelerată, pe măsură ce înaintăm în timp, și nejustificată în totul de aciditatea amestecului, am căutat să vedem dacă această aciditate s-a menținut la valoarea de 6,1 sau dacă nu cumva a crescut. Determinarea potențiometrică a pH ne-a arătat o creștere în măsură mică dar evidentă, ceea ce ne-a determinat să conchidem că de această creștere a acidității se face vinovat și bioxidul de carbon din aer.

În prescripția de care ne ocupăm se poate forma, din clorura de calciu și acidul ascorbic, ascorbinatul de calciu. Am cercetat dacă în precipitatul depus nu ar fi și ascorbinat de calciu și am ajuns la concluzia că chiar dacă se formează el este solubil în volumul de soluție dat.

Față de cele constatate la început teoretic și apoi prin experimentări practice, colectivul nostru ajunge la concluzia că pentru a prepara și prezenta bolnavului un produs de calitate, din prescripția de care ne ocupăm trebuie scoasă vitamina C, care poate fi administrată sub o altă formă, fie *per os* sub formă de tablete, fie parenteral, cu atît mai mult cu cît acest lucru nu aduce nici un prejudiciu tratamentului, fiindcă, dacă analizăm acțiunea farmacodinamică a preparatului, ne dăm seama că tiosulfatul de sodiu și clorura de calciu constituie ingredientele principale cu efect antianafilactic și pe care se impune a le menține nealterate în amestec.

Rp. Sulfathiazoli 20%	25 ml
Anestezini	10 ml
Balsami Peruviani	5 g
Oleum Jecoris	100 g
D.s. extern.	

Prescripția pe care am luat-o în studiu prezintă importanță sub aspect terapeutic, datorită acțiunii anestezice, cicatrizante antiseptice și bacteriostatice a ingredientelor, precum și întrebuințării pe scară largă a *Ol. Jecoris* în plăgi, ulcere, arsuri etc.

La prepararea acestei formule în farmacie, am urmărit rezolvarea următoarelor probleme de ordin tehnic :

— dizolvarea anestezinei în ulei de pește ;

— dispersarea balsamului de Peru ;

— emulsionarea sulfatiazolului în prezența balsamului de Peru.

A. Pentru dizolvarea anestezinei în ulei de pește, am făcut următoarele încercări :

1. S-a dizolvat anestezina prin încălzire pe baie de apă, în ulei de pește. După dizolvare, culoarea uleiului de pește s-a schimbat în portocaliu, ceea ce denotă că, atît acțiunea căldurii, cît și a anestezinei dizolvate influențează asupra principiilor activi din uleiul de pește, care conține :

— vitamina A, susceptibilă de a fi descompusă prin căldură ;

— vitamina D_2, care posedă proprietăți reducătoare, datorită funcției metilenice ;

— gliceride ale acizilor grași nesaturați de tipul acidului clupanodonic cu 5 duble legături, gadoleic, ecoleic etc.

2. A înlocui ulei de pește cu ulei de floarea soarelui nu este recomandabil, deoarece aceasta înseamnă a lipsi medicamentul de acțiunea principiilor activi din uleiul de pește. În plus, anestezina nu are suficient vehicul pentru dizolvare.

3. Am dizolvat anastezina în eter și am amestecat soluția eterică de anestezină cu ulei de pește, lăsînd apoi să se evapore eterul la rece. Pe măsura evaporării eterului, anestezina s-a depus sub formă de cristale.

În urma acestor încercări am ajuns la concluzia că soluția cea mai acceptabilă este de a suspenda anestezina fin pulverizată, prin intermediul eterului, în uleiul de pește. În felul acesta se evită schimbarea culorii uleiului de pește, deoarece la rece nu mai au loc *reacțiile oxido-reducătoare.*

B. Trecînd la rezolvarea celei de a doua probleme de ordin tehnic, întîmpinată la prepararea acestei formule, am încercat dizolvarea balsamului de Peru, în cloroform, amestecînd apoi soluția cloroformică cu ulei de pește. Pentru evaporarea cloroformului am încălzit amestecul pe baia de apă. S-a constatat că pe măsura evaporării cloroformului, balsamul de Peru se depune pe fundul capsulei. Acest lucru ne-a determinat să considerăm că soluția cea mai bună este dispersarea balsamului de Peru cu *Ol. ricini* sau lanolină.

C. Emulsionarea sulfatiazolului în ulei de pește nu ar prezenta greutăți, datorită faptului că sulfatiazolul sodic formează cu ulei de pește un săpun de sodiu care este un emulgator de tipul O/A. Dar faptul că în formulă avem balsam de Peru care în prezența unui emulgator de tipul O/A separă ne-a determinat să folosim ca emulgator lanolina.. Procedînd în felul acesta, am obținut o emulsie bună a sulfatiazolului soluție, precum și o bună dispersare a balsamului de Peru. A fost necesar să determinăm tipul de emulsie obținut, deoarece acționau doi emulgatori de tip contrar. Am constatat că am obținut o emulsie de tipul A/O care permite dispersarea balsamului de Peru.

În urma acestor experimentări am ajuns la concluzia că această formulă se poate prepara în bune condiții după următorul procedeu :

Balsamul de Peru se dispersează cu o cantitate dublă de ulei de ricin care se scade din cantitatea de ulei de pește.

Soluția de sulfatiazol se emulsionează cu 8 g lanolină în ulei de pește. În această emulsie se încorporează balsamul de Peru dispersat în ulei de pește. Urmează apoi suspendarea anestezinei pulverizate prin intermediul eterului în această emulsie. Se obține un preparat al cărui pH este în jur de 8.

Folosind aceeași metodă de preparare dar înlocuind sulfatiazolul fiole cu sulfatiazolul pulbere, care se suspendă o dată cu anestezina în ulei de pește în care s-a dispersat în prealabil balsamul de Peru cu lanolină, se obține un preparat cu un pH de 5.

Ținînd seama de faptul că medicul, cînd a prescris această formulă, a avut în vedere necesitatea unui preparat care pe lîngă acțiunea cicatrizantă, calmantă și antiseptică, să neutralizeze aciditatea plăgilor purulente, propunem ca prepararea acestei formule să se facă după primul procedeu, folosind sulfatiazolul fiole care imprimă produsului un pH egal cu 8.

Rp.	*Bismuthi subnitrici*	4 g
	Tanini dyacetilati	1 g
	Papaverini chl.	
	Procaini chl.	
	Luminali aa	0,06 g
	Sirupi belladonnae	30 g
	Aquae calcariae	120 g
	M. f. suspensio	
	D.s. : intern, 4 lingurițe pe zi.	

Ne-am propus să studiem mai profund problemele care se ridică la executarea acestei formule, deoarece este frecvent întîlnită în practică, datorită acțiunii complexe a componentelor, în afecțiunile aparatului gastrointestinal la copii, contribuind astfel la găsirea celei mai bune metode de preparare, care să ducă la obținerea unui produs corespunzător calitativ, iar ingredientele să-și păstreze proprietățile farmacodinamice.

Asociind ingredientele din formula de mai sus, suspendînd cu gumă arabică pe cele insolubile, am obținut o suspensie care și-a schimbat culoarea în cenușiu cu reflexe albastre, iar în decurs de cîteva zile devine cenușiu închis-violet. pH acestei suspensii este de 5 (hîrtie indicator universal).

Pentru a obține un produs corespunzător, am urmărit rezolvarea următoarelor probleme de ordin tehnic :

A. Reacțiile care au loc între bismutul subnitric și tanigen.

B. Incompatibilitatea dintre apa de calciu, clorhidrat de papaverină și clorhidrat de procaină.

C. Incompatibilitatea dintre apa de calciu și tanigen.

A. Pentru a scoate în evidență reacțiile care se petrec între bismutul subnitric și tanigen, am asociat aceste componente în apă distilată. S-a obținut o suspensie fină, de culoare galbenă verzuie, cu reacție slab acidă.

Conform cu datele din literatură incompatibilitatea dintre bismutul subnitric și tanigen constă în formarea unui bitanat de bismut cu aceleași proprietăți farmacodinamice.

Ținînd seama de cele de mai sus rezultă că aceste ingrediente pot fi asociate fără a modifica valoarea terapeutică a produsului.

B. Cercetînd incompatibilitatea dintre apa de calciu, și sărurile de papaverină și procaină, am constatat că această asociere duce la precipitarea alcaloizilor-bază, datorită alcalinității apei de calciu, papaverina depunîndu-se sub formă de cristale.

Pentru evitarea acestei incompatibilități am transformat sărurile alcaloizilor prin triturare la mojar cu o cantitate egală de bicarbonat de sodiu și cîteva picături de apă, în alcaloizii-bază respectivi, pe care i-am

suspendat cu o cantitate egală de gumă arabică și cu siropul de beladonă în apa de calciu. S-a obținut o suspensie bună.

C. Continuînd cercetările noastre, cu scopul de a rezolva incompatibilitatea dintre apa de calciu și tanigen, am asociat aceste componente și am obținut un precipitat de culoare cenușie-violetă. După date din literatură, această culoare se datorește reacției dintre apa de calciu și acidul tanic rezultat din descompunerea tanigenului.

Am verificat aceasta, asociind acid tanic cu apă de calciu și am obținut aceeași culoare. De asemenea, am constatat că asocierea apei de calciu cu bismut subnitric și tanigen duce la neutralizarea alcalinității apei de calciu, care în felul acesta își pierde acțiunea farmacodinamică.

Pentru exemplificare, am experimentat în laborator aceste asocieri obținînd suspensii cu un pH în jur de 5.

Separat, am asociat apa de calciu cu siropul de beladonă, obținînd o soluție cu un pH alcalin, ceea ce înseamnă că aciditatea siropului de beladonă nu modifică proprietățile apei de calciu.

Am mai experimentat prepararea acestei formule, înlocuind tanigenul cu tanalbină. Am obținut o suspensie de culoare gălbuie cu pH în jur de 5, care nu-și schimbă culoarea în timp. Și în cazul acesta, proprietățile apei de calciu sînt modificate.

În urma acestor experimentări, am ajuns la concluzia că aceste probleme de ordin tehnic se pot rezolva prin înlocuirea apei de calciu cu apă distilată, cînd se rezolvă incompatibilitatea dintre tanigen și apa de calciu și dintre sărurile de alcaloizi și apa de calciu.

În scopul obținerii unui produs corespunzător, care să-și păstreze aspectul și acțiunea terapeutică, propunem următoarea metodă de preparare :

— Solubilizarea clorhidratului de papaverină și clorhidratului de procaină în apă distilată. Separat se suspendă cu o cantitate egală de gumă arabică, desenzimată, luminalul, tanigenul și bismutul subnitric cu siropul de beladonă și se aduce suspensia în flaconul de expediție cu soluția sărurilor de alcaloizi în apa distilată. Se obține un produs final de culoare ușor gălbuie și un pH cuprins între 4 și 5 care prin conservare nu se modifică.

Pentru a nu lipsi bolnavul de acțiunea apei de calciu, propunem să se elibereze separat.

Pornind inițial de la ideea găsirii celui mai bun mod de preparare, corespunzător cu scopul urmărit de medic și cu posibilitățile practice din oficină, am luat în studiu o formulă frecvent prescrisă în tratamentul paradentozelor :

Rp. Tanini 2,5
Trra iodi 0,50
Kalii iodati 0,25
Glycerini 15
Olei menthae V *gtae*
Ag. destill. 35
M.f. : colutorii ; *Ds. :* extern, pentru badijonarea gingiilor.

Ne-am dat seama, pe parcursul cercetărilor, că prepararea nu prezintă importante dificultăți de ordin tehnic, dar n-am renunțat la studiul formulei întrucît ni s-a părut interesant de urmărit reacțiile chimice care se petrec între substanțele active.

Formula reprezintă un preparat magistral din grupa colutoriilor în care principiile active sînt solubile în vehiculul hidroglicerinat prescris. Totuşi în decursul preparării trebuie luate cîteva precauţii pentru a evita sau limita fenomenul de precipitare fizică, rezultat din asocierea la întîmplare a ingredientelor. Pentru acest lucru propunem ca mod de preparare următorul :

Se dizolvă taninul în glicerină, prin încălzirea menajată pe baia de apă, se adaugă apa în care s-a dizolvat iodura de potasiu în porţiuni mici şi sub agitare, apoi tinctura de iod şi soluţia astfel obţinută se trece în flaconul de expediţie peste uleiul de mentă dizolvat într-o cantitate mică de alcool.

Evităm, în felul acesta, precipitarea iodurii de potasiu la contactul cu glicerina pentru care coeficientul său de solubilitate este mai mic şi limităm precipitarea terpenilor din uleiul de mentă în mediul apos. Adăugarea tincturii de iod înainte sau după iodura de potasiu, la cald sau după răcirea soluţiei glicerinate de tanin, nu are nici o importanţă. Au loc aceleaşi reacţii sesizabile fizic şi chimic.

Taninul, în componenţa căruia cea mai mare parte o formează pentadigaloilglucoza, hidrolizează cu reacţia acidă. În mediul acid iodura de potasiu eliberează acid iodhidric pe care l-am pus în evidenţă cu iodat de potasiu şi apă de amidon. Pe de altă parte, iodul din tinctură, la scurt interval de la prepararea soluţiei, nu mai poate fi identificat cu apa de amidon. El reacţionează cu taninul chiar la rece. Mecanismul de reacţie este, fie o reducere la anion iod sub acţiunea reducătoare a grupărilor fenolice vicinale de la acidul digalic, fie formarea unui complex organic iodotanin, după teoria siropului iodotanic.

După aprecierea noastră fixarea iodului molecular, în cazul formulei studiate, corespunde scopului medical. În complexul format, se păstrează acţiunea antiseptică şi astringentă, calităţi terapeutice utile tratamentului. De asemenea, se înlătură acţiunea congestivă a iodului în contactul direct cu mucoasa gingivală bolnavă.

Punem însă sub semnul întrebării rostul iodurii de potasiu în formulă. După cercetările noastre, în formula prescrisă cantitatea de acid iodhidric rezultat din reacţie este mai mare decît într-o probă fără iodură de potasiu (în care se găseşte totuşi o cantitate infimă de iodură de potasiu provenită din tinctură).

Presupunînd că medicul a avut în vedere la formulare şi considerații de ordin chimic, ne-am propus să le explicăm şi am ajuns la concluzia că nimic nu justifică asocierea iodurii de potasiu.

În chimia analitică este clasic cazul adăugării unei sări puternic disociate la un acid slab, pentru retrogradarea disocierii lui. În acest caz, iodura de potasiu este un electrolit puternic ; în schimb, acidul iodhidric nu este un acid slab. Ipoteza că iodura ar fi introdusă în scopul retrogradării disocierii acidului iodhidric se anulează.

Am arătat, de asemenea, că o cantitate mai mare de iodură este descompusă într-o cantitate corespunzătoare de acid, or acesta este iritant pe mucoasă. În concluzie, propunem prepararea formulei fără iodură de potasiu.

Uleiul de mentă este şi el în cantitate prea mare proporţional cu vehiculul. Este prescris pentru aromatizare şi pentru mărirea permea-

bilității soluției în fundul de sac gingival. O cantitate prea mare este iritantă. Propunem reducerea numărului de picături de la 5 la 2.

Considerăm că medicamentul preparat în condițiile propuse de noi corespunde acțiunii terapeutice urmărite de medic.

Farmaciștii sînt solicitați adesea să prepare diverse unguente cu scopuri cosmetice, care au la bază, în general, substanțe chimice cu acțiune decolorantă, cheratolitică etc. de tipul bismutului subnitric, precipitatului alb de mercur, acidului salicilic etc., la care în ultima vreme se asociază din ce în ce mai mult o serie de preparate biologice : hormoni, vitamine. Această asociere duce, în majoritatea cazurilor, la modificări în aspectul și chiar acțiunea preparatului.

Ne-am propus să studiem una din formulele mai frecvent solicitate :

Rp. Bismuthi subnitrici
Hydrargyri amydo-chlorati
Acidi salycylici aa 1 g
Foliculini 10 000 u. 30 000 u.i.
Vitamina $A + D_2$ sol. ol. 15 000 u.i.
Vitamina C. 10/5 ml
Adeps lanae anh. aa 20 g
Vaselini
M. f. : unguent ; *D.s. :* extern.

Deoarece este vorba de un unguent-emulsie, aici se pot petrece reacții care în mod obișnuit au loc pe cale umedă, și anume :

— formarea de salicilați greu solubili de mercur și bismut ;

— apariția clorurii mercurice din reacția între acid salicilic și cloramidura de mercur ;

— reducerea parțială a sărurilor de bismut și mercur la metalele respective.

Ultima reacție este cea mai ușor sesizabilă întrucît provoacă rapid și progresiv închiderea la culoare a unguentului. Răspunderea o poartă vitamina C, a cărei acțiune puternic reducătoare este bine cunoscută. Ea pierde ușor cei doi hidrogeni din structura endiolică trecînd în acid dehidroascorbic cu acțiune vitaminică similară. În mediul alcalin și în prezența oxigenului se distruge trecînd în compuși inactivi biologic.

Referindu-ne la unguentul cercetat de noi putem prezenta o serie de încercări privind acțiunea vitaminei C asupra sărurilor de bismut și mercur. Astfel în eprubetă, soluția injectabilă de vitamină *C* provoacă reducerea imediată a cloramidurii mercurice și reducerea lentă a bismutului subnitric. Reacția are loc chiar în pulbere compusă cu o cantitate echivalentă de acid ascorbic pur, cînd la colorația cenușie a metalului rezultat se adaugă colorația roz a formei oxidate a vitaminei C. Aceeași modificare se observă foarte bine și în unguentul preparat cu acid ascorbic pur și lanolină anhidră, fără vitaminele $A+D_2$.

În amestecul ingredientelor prescrise, vitamina C întîlnește prezența acidului salicilic. Cu cît unguentul este mai hidratat cu atît disocierea acidă este mai avansată și pH scade mai mult. Dacă am folosit lanolina hidratată la care s-a mai adăugat soluția apoasă a vitaminei C, modifică-

rile de culoare au devenit perceptibile mult mai tîrziu. Putem, așadar, indica un mod de preparare pe baza observațiilor făcute :

În baza de unguent preparată din lanolina hidratată, vaselina și foliculina se încorporează în pulberea compusă a ingredientelor solide, se adaugă vitamina $A+D_2$ și la urmă vitamina C.

Conservarea în bune condiții, la întuneric și în ambalaj bine închis contribuie și ea la păstrarea aspectului inițial al unguentului, timp de 2—3 zile.

Nu putem fi mulțumiți numai cu această rezolvare. În afară de aspectul neplăcut pe care îl capătă unguentul în timp, se pune și problema dacă metalele eliberate nu se resorb mai rapid decît sărurile lor, ceea ce ar ofili țesutul cutanat, iar la folosire repetată ar putea duce chiar la hidrargirism.

Toate acestea sînt motive care ne determină să nu fim de acord cu asocierea vitaminei C în formulă.

Am urmărit apoi ce se petrece într-o probă din care lipsea tocmai vitamina C. După 48 de ore de la prepararea unguentului s-a putut observa închiderea culorii spre galben. Vitaminele A și D_2 sînt ușor oxidate, mai ales în mediul acid. Funcția metilenică de la nucleul iradiat al vitaminei D_2 are proprietăți reducătoare care pot explica schimbarea colorației.

În cazul acesta, sînt de părere să nu se asocieze nici vitamina A și D_2 cu substanțele chimice prescrise, ci să se prepare unguente separate.

Sărurile de bismut și mercur acționează prin inactivarea diferiților fermenți ai pielii, care în mod normal produc melanina, pigmentul brun al pielii, iar vitaminele vin să compenseze acțiunea toxică printr-un efect de nutriție.

În concluzie propunem :

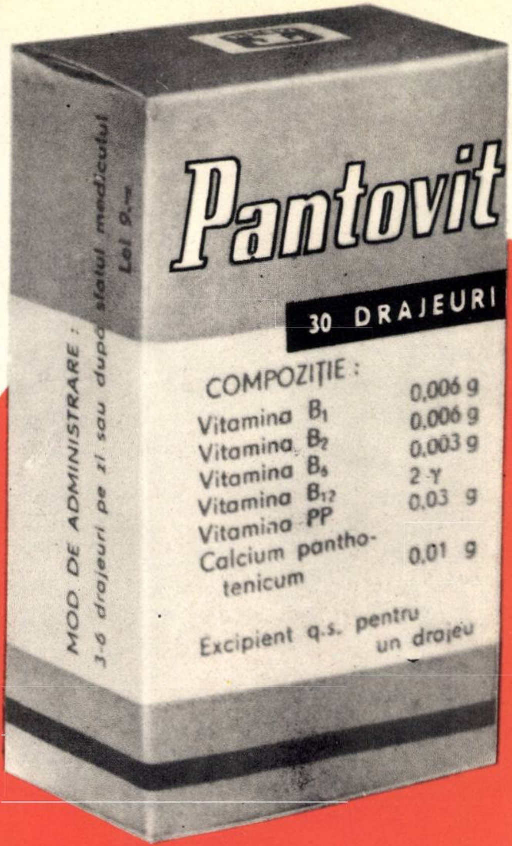
— Scoaterea vitaminei C din unguent, în urma consultării cu medicul.

— Separarea vitaminelor A și D_2 de sărurile metalice sau, dacă nu este posibil, prepararea în amestec, în lanolină anhidră și în cantitate pentru 2—3 zile.

Articol intrat în redacție la 23 iulie 1962.

Indice de clasificare : 615—012.

PANTOVI



Complex vitaminic, avînd în compoziție principalele vitamine din grupul B, asociate cu extract de ficat. Indicat în hipovitaminoză B, boli neurologice și, ca adjuvant, în anemii, debilitate, convalescență.

30 DRAJEURI

TABLETA FABRICĂ DE MEDICAMENTE

PANTOVIT

Se prezintă sub formă de drajeuri conținînd un complex vitaminic din grupul B: vitamina B_1, 6 mg; vitamina B_2, 6 mg; vitamina B_6, 3 mg; vitamina B_{12}, 2 γ; vitamina PP, 30 mg, asociat cu pantotenat de calciu, 10 mg, extract de ficat uscat, 100 mg, fosfat tricalcic 50 mg.

Vitaminele din grupul B sînt indispensabile metabolismului celular, ele făcînd parte din compoziția unor sisteme fermentative care intervin în procesele de respirație celulară, în metabolismul glucidelor, lipidelor și protidelor. De asemenea, prezența acestor vitamine asigură funcționarea normală a sistemului nervos central și periferic, a aparatului circulator, a mucoaselor, epidermei, organelor (ficat, stomac, intestin) și a sistemului hematopoetic. Vitaminele din grupul B intervin și în procesul de creștere generală, deoarece fac parte din structura acelor enzime care participă la principalele procese metabolice din organism. Extractul de ficat are rol antianemic, întărind acțiunea hepatotropă a vitaminelor din grupul B (în special a vitaminei B_{12}).

În medicina internă, produsul este indicat în: anemii, afecțiuni hepatice, tulburări gastro-intestinale (ulcer jejunal, fistule intestinale, rezecții intestinale extinse), diabet, boală reumatismală, boli infecțioase, stări febrile, convalescență).

În chirurgie, ginecologie și obstetrică: pregătire pre- și postoperatorie, toxicoză gravidică, stări postpartum, *lactație.*

În pediatrie: tulburări digestive, anorexie, celiachie, boli infecțioase, coreea minor și ca regim unilateral, bogat în glucide.

În neurologie: beriberi, polinevrite, nevralgii, zona zoster, paralizii postdifterice și postpoliomielitice, boală Basedow.

În dermatologie: dermatite alergice, keiloză, ragade, dermatite seboreice.

În oftalmologie: conjunctivită, irită, tulburări de acomodare, fotofobie, hemoragii retiniene, nevrita nervului optic.

De asemenea „Pantovit" se folosește ca adjuvant în tratamentul cu antibioticele cu spectru larg de acțiune.

La adulți „Pantovit" se administrează 3—6 drajeuri pe zi.

La copii: 1—5 drajeuri pe zi.

Flacon cu 30 de drajeuri.

Produs al Fabricii „Tableta", București.

INTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ SIBIU

FARMACIA
vol. X, nr. 11, anul 1962

Stabilirea limitelor concentrației alcoolice la tincturi și extracte

Farm. **Verona Ionică**, dr. **E. Savopol**, farm. **Florica Mihăilescu**, farm. **Natalia Vitec**

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Pentru controlul calității soluțiilor extractive alcoolice, farmacopeele prevăd diferite constante ; acolo unde principii activi sînt cunoscuți, este indicată determinarea acestora, cum este cazul la tincturile sau extractele cu alcaloizi, glicozizi, saponine sau taninuri.

Cînd principii activi nu sînt cunoscuți sau se află în cantități prea mici care nu permit dozarea, farmacopeele prevăd determinarea reziduului uscat sau a cenușii obținute la calcinare.

Uneori este prevăzută densitatea ; în toate cazurile însă farmacopeele înscriu determinarea concentrației alcoolice, deoarece de respectarea concentrației alcoolice a vehiculului depinde atît extracția principiilor activi, cît și conservarea produsului.

Singură Farmacopeea Helvetica nu prevede concentrația alcoolică la toate tincturile.

În ce privește extractele fluide, concentrația alcoolică a acestora nu este trecută întotdeauna, înscriindu-se obișnuit numai reziduul. De multe ori se observă că proporțiile prevăzute sînt superioare chiar celor teoretice, ceea ce a condus în suplimentul F.R.VII la renunțarea determinării concentrației alcoolice pentru extractele fluide.

Acest fenomen își găsește explicația în faptul că farmacopeele prevăd pentru soluțiile extractive un reziduu minim față de care s-a apreciat concentrația alcoolică. Fixarea acestui reziduu minim limitează pragul superior al concentrației alcoolice. Ceea ce interesează însă în mod deosebit este limita inferioară. Stabilirea limitei inferioare a concentrației alcoolice este legată de cunoașterea unei limite superioare pentru reziduu, or aceste limite nu sînt trecute în farmacopee.

Limitele concentrației alcoolice la soluțiile extractive necesită pentru aceasta o verificare.

În general, în farmacopee sînt date limite care nu permit nici un fel de variație în minus sau în plus ; această prevedere își găsește justificarea în faptul că modificarea concentrației alcoolice a vehiculului se răsfrînge asupra calității produsului, care este legată de echilibrul care trebuie să existe între substanțele active și cele de balast.

Acest echilibru dictează concentrația alcoolului folosit la extracție, de aceea farmacopeele, urmărind asigurarea calității produselor, prevăd

limite uneori prea strînse care, dat fiind natura variată a drogurilor şi multiplii factori care influenţează extracţia, sînt greu de respectat, uneori chiar imposibil.

Astfel în F.R. VII variaţiile limită admise pentru unele tincturi au fost fixate considerîndu-se concentraţia alcoolului diluat exact de 70°.

Dacă însă se ţine seamă de variaţiile prevăzute de F.R. VII pentru alcoolul diluat (densitatea cuprinsă între 0,885 şi 0,897 respectiv 65,94 şi 70,84°), se observă că la unele tincturi (exemplu : *opium, strichni, geum, polygonum*) limitele minime înscrise întrec însăşi minima prevăzută pentru alcoolul diluat.

În plus, variaţiile admise pentru concentraţia alcoolului în tincturi sînt uneori de numai 1^c (exemplu : *tinctura amara, de Cola, eucalipt,* Ipeca, *nuca vomica, opium, polygonum, Scila,* valeriana eterată), situaţie care nu se mai întîlneşte în nici o altă farmacopee.

Cum concentraţia alcoolului se determină în funcţie de densitatea distilatului, o variaţie a acesteia din urmă de numai 0,0004 duce la o diferenţă de alcool de 1^c 65.

Exemplu : la densitatea de 09843 corespunde 59^c 25 alcool ;
la densitatea de 09847 corespunde 57^c 55 alcool.

Limitele date de alte farmacopee sînt mult mai largi ;

Exemplu : *tinctura valeriana* : F.R. VII—52—54^c (alcool de 60^c)

Helv. V. — 54—60^c
Hung. V. — 63—68^c
Pol. III. — 65—67^c

Aceste limite sînt justificate de variabilitatea reziduului în limite foarte largi.

Astfel, la *tinctura valeriana,* F.R. prevede reziduul de 1,5%, deşi datele din literatură indică şi 5,8%, iar noi am întîlnit foarte des tinctura de valeriană cu un reziduu peste 7%.

Este cunoscută dependenţa între concentraţia în alcool şi procentul de reziduu dintr-o tinctură, astfel încît două tincturi de valeriană, de exemplu, preparate cu alcool de 60°, dar care au reziduuri diferite (1,5 g respectiv 7 g%) vor prezenta în analiză următoarele rezultate care diferă (teoretic calculate) de la 57,33^c la 56,84^c, deci cu o întreagă variaţie acceptată de farmacopee, fără să ţinem seama de erorile metodei de determinare a alcoolului.

Unele farmacopee, pentru a evita asemenea situaţii, au recurs la înscrierea între constante numai a limitei inferioare.

În acest fel au procedat Farmacopeele Cehă II, U.R.S.S. IX.

Metoda de dozare a alcoolului prevăzută în F.R. şi în majoritatea farmacopeelor poate duce la erori în plus prin antrenarea în distilat a unor mici cantităţi de ulei eteric, care micşorează densitatea acestuia şi respectiv măresc aparent conţinutul alcoolic.

Prin fixarea unei limite inferioare acest neajuns este evitat, de multe ori întîmplîndu-se ca produsul să nu se încadreze în limita superioară din motivul arătat.

Pe de altă parte însă, prin fixarea numai a limitei inferioare, unele soluţii extractive preparate din eroare cu alcool de concentraţie superioară apar corespunzătoare.

Includerea între constante a reziduului uscat minim nu evită această posibilitate, deşi teoretic fixarea unui reziduu minim ar echivala cu fixarea unui conţinut maxim în alcool, ştiut fiind că la concentraţii superioare alcoolice extracţia substanţelor balast este mai redusă.

Verificînd pe cîteva tincturi variaţia reziduului, în funcţie de concentraţia alcoolului folosit la extracţie, s-au obţinut următoarele rezultate :

Tabelul 1

Denumirea tincturii	Alcool folosit la preparare			
	25°	40°	70°	95°
Genţiana	8,374	7,102	6,628	5,209
Strofant	3,886	3,662	2,439	1,341
Hidrastis	3,194	3,121	2,871	1,311
China 10%	4,928	4,748	4,485	4,128

Din aceste rezultate se observă că la concentraţia cea mai mare alcoolică corespunde reziduul cel mai mic, dar în acelaşi timp se observă la unele tincturi (de exemplu cea de China 10%) că la o diferenţă de concentraţie alcoolică de 30% corespunde o variaţie a reziduului doar de 3%.

Dar chiar acolo unde această diferenţă este mai mare, cum este cazul la tinctura de genţiană, ea intră în limitele prevăzute de farmacopee pentru reziduu, aşa că, indiferent cu ce fel de alcool este preparată (70° sau 95°), ea va corespunde unui conţinut minim în alcool (62°) şi unui reziduu minim (5%), aşa cum este prevăzut şi în F.R. VII.

Fixarea unei limite superioare apare astfel necesară şi de aceea am hotărît ca în propunerile ce le facem în prezenta lucrare să dăm atît limita inferioară, cît şi limita superioară.

Stabilirea acestor limite s-a făcut în urma determinărilor executate pe probe ale industriei noastre, pe probe executate în laborator şi în comparaţie cu concentraţia alcoolică teoretică a tincturilor respective, calculată după formula :

$$C = (100 - \frac{R}{1,33})\, C'$$

în care :

R = reziduul la 100 ml tinctură.
1,33 = densitatea medie a reziduului.
C' = concentraţia alcoolică la preparare.
C = concentraţia alcoolică teoretică.

Pentru a stabili limite valabile în toate situaţiile care ar putea surveni, calculul concentraţiei alcoolice teoretice s-a efectuat şi pe cifrele-limite ale reziduului citate de literatură.

Determinările de alcool s-au efectuat în conformitate cu prevederile F.R. VII.

În cele ce urmează dăm rezultatele cercetării noastre, alături de prevederi ale altor farmacopee, precum şi propunerile privind datele care urmează a fi înscrise în farmacopee.

Tabelul II

Rezultatele minime şi maxime ale conţinutului în alcool aflat în tincturi şi extracte fluide

Tinctura Aconiti

Alcool la preparare	90°
Prevederi F.R.VII	85—88°
Aflat	87,00—90,15°
Calculat	86,76—89,26°
Propuneri	86—89°

Tinctura Anticholerina

Prevederi F.R.VII.	75—80°
Aflat	74,50—79,9°
Calculat	83,57—84,06°
Propuneri	74,00—84,00°

Tinctura Aurantiorum

Alcool la preparare	70°
Prevederi F.R.VII	62—67°
Aflat	60,90—65— —80°
Calculat	61,93—68,39°
Propuneri	61,00—68,00°

Tinctura belladonnae

Alcool la preparare	70°
Prevederi F.R.VII	63—67°
Hung. V.	64—69°
Pol. III	63—69°
Aflat	62,14—69,70°
Calculat	64,24—69,22°
Propuneri	63,00—69,00°

Tinctura Amara

Alcool la preparare	40°
Prevederi F.R.VII	37—38°
Aflat	39,86—40,62°
Calculat	38,08°
Propuneri	38,00—40,00

Tinctura Arnica

Alcool la preparare	70°
Prevederi F.R.VII	62—65°
Sov. IX	65°
Pol. III	66—69°
Aflat	63,27—65,80°
Calculat	64,98—69,37°
Propuneri	63,00—69,00°

Tinctura Capsici

Alcool la preparare	70°
Prevederi F. R. VII	63—67°
Hung. V.	63—68°
Aflat	62,65—66,15°
Calculat	64,02—68,68°
Propuneri	63,00—68,00°

Tinctura Cantaridis

Alcool la preparare	
Prevederi	—
Aflat	65,26—68,35°
Calculat	65,00—69,22°
Propuneri	65,00—69,00°

Tinctura Chinae comp.

Alcool la preparare	70°
Prevederi N. I.	62,00—68,00°
Aflat	66,15—67,30°
Calculat	63,52—67,72°
Propuneri	63,00—68,00°

Tinctura Crataegi

Alcool la preparare	60°
Prevederi F.R.VII	52,00—56,00°
Aflat	57,56—60,90°
Calculat	57,43—58,33°
Propuneri	56,00—58,00°

Tinctura Eucalipti

Alcool la preparare	70°
Prevederi	63,00—64,00°
Aflat	62,03—63,91°
Calculat	62,06—68,68°
Propuneri	62,00—69,00°

Tinctura Hamamelis

Alcool la preparare	70°
Prevederi N. I.	63,00—68,00°
Aflat	64,02—67,90°
Calculat	63,60—67,90°
Propuneri	63,00—68,00°

Tinctura Chinae

Alcool la preparare	70°
Prevederi F.R.VII	63,00—66,00°
Pol. III	64,00—69,00°
Aflat	62,25—66,15°
Calculat	61,48—68,29°
Propuneri	61,00—68,00°

Tinctura colae

Alcool la preparare	70°
Prevederi F. R. VII	63,00—64,00°
Aflat	63,70—65,75°
Calculat	64,66—69,30°
Propuneri	63,00—69,00°

Tinctura Digitalis

Alcool la preparare	96°
Preparare	90,00—92,00°
Aflat	91,65—95,35°
Calculat	94,02—94,52°
Propuneri	91,00—94,00°

Tinctura gentianae

Alcool la preparare	70°
Prevederi F.R.VII	62,00—67,00°
Hung. V	61,00—66,00°
Aflat	61,40—67,90°
Calculat	61,14—67,38°
Propuneri	61,00—68,00°

Tinctura Hidrastis

Alcool la preparare	70°
Prevederi N. I. minim	62°
Aflat	63,00—64,40°
Calculat	63,44—68,13°
Propuneri	63,00—68,00°

Tinctura Hiosciami

Alcool la preparare	70°
Prevederi N. I. minim	62,00°
Aflat	67,90—68,15°
Calculat	64,36—68,99°
Propuneri	64,00—69,00°

Tinctura Lobeliae

Alcool la preparare	70°
Prevederi N.I.	62,00—68,00°
Pol. III	66,00—68,00°
Aflat	65,80—67,50°
Calculat	65,26—69,30°
Propuneri	65,00—69,00°

Tinctura Rathaniae

Alcool la preparare	70°
Prevederi N. I.	62,00—69,00°
Hung. V	62,00—67,00°
Aflat	65,80—67,90°
Calculat	61,43—67,90°
Propuneri	61,00—68,00°

Tinctura Strofanti

Alcool la preparare	70°
Prevederi N. I.	63,00—68,00°
F. R. VII	63,00—68,00°
Sov. IX	67,00°
Hung V	64,00—69,00°
Aflat	65,20—66,15°
Calculat	64,88—69,30°
Propuneri	64,00—69,00°

Tinctura Valeriane

Alcool la prepare	60°
Prevederi F.R. VII	52,00—54,00°
Cehă II	54,00°
Aflat	53,05—57,55°
Calculat	56,25—58,73°
Propuneri	54,00—58,00°

Tinctura Jaborandi

Alcool la preparare	70°
Prevederi	—
Aflat	62,10—66,15°
Calculat	64,20—68,68°
Propuneri	63,00—68,00°

Tinctura Passiflorae

Alcool la preparare	70°
Prevederi N. I.	54,00—63,00°
Aflat	56,40—59,25°
Calculat	64,02—68,69°
Propuneri	64,00—69,00°

Tinctura Strychni

Alcool la prepare	70°
Prevederi F.R.VII	66,00—67,00°
Aflat	65,26—69,70°
Calculat	65,26—69,22°
Propuneri	65,00—69,00°

Tinctura Thymi

Alcool la preparare	70°
Prevederi N. I.	62,00—68,00°
Aflat	62,55—68,75°
Calculat	64,36—69,22°
Propuneri	62,00—69,00°

Tinctura Viburni

Alcool la preparare	70°
Prevederi N.I.	62,00—68,00°
Aflat	66,97—67,90°
Calculat	64,39—69,47°
Propuneri	64,00—69,00°

Extract fluid de Boldo

Alcool la preparare	80°
Prevederi N.I.	64,00°
Aflat	62,25—65,10°
Calculat	64,37—69,18°
Propuneri	64,00—69,00°

Extr. fluid Cola

Alcool la preparare	60°
Prevederi F.R.VII	62,00—65,00°
Aflat	57,55—59,25°
Calculat	57,05—58,35°
Propuneri	57,00—60,00°

Extract fluid Frangula

Alcool la preparare	70°
Prevederi F.R.VII	62,00—65,00°
Aflat	50,85—59,25°
Calculat	53,59—61,05°
Propuneri	53,00—61,00°

Extract fluid Hamamelis

Alcool la preparare	45°
Prevederi F.R.VII	39,00—42,00°
Aflat	34,56°
Calculat	34,00—38,25°
Propuneri	35,00—38,00°

Extract fluid Capsici

Alcool la preparare	70°
Prevederi N.I.	60,00°
Aflat	62,65–67,90°
Calculat	62,94–68,01°
Propuneri	62,00–68,00°

Extract fluid Gentiana

Alcool la preparare	60°
Prevederi	–
Aflat	41,00–43,30°
Calculat	44,70–47,10°
Propuneri	43,00–47,00°

Extract fluid Convolvulus

Alcool la preparare	70°
Prevederi N.I.	52,00°
Aflat	54,20–55,51°
Calculat	52,33–60,53°
Propuneri	52,00–60,00°

Extract fluid Thymi

Alcool la prepare	20°
Prevederi N. I.	16,00°
Aflat	17,85–19,18°
Calculat	17,59–18,36°
Propuneri	16,00–19,00°

Extract fluid Viburni

Alcool la preparare	60°
Prevederi F.R.VII	55,00–58,00°
Aflat	46,30–56,56°
Calculat	50,40–52,78°
Propuneri	50,00–53,00°

BIBLIOGRAFIE

BASCHILOWA şi FIGUROWSCHI – *Apt. Delo,* 1954, nr. 6, p. 41.
BASCHILOWA şi FIGUROWSCHI – *Pharm. Prax.*, 1959, nr. 3, p. 2.
FISCHER şi H. AUER – *Pharm. Zentralh.*, 1957, nr. 10, p. 497–503.
KRUTZSCH J. – *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1958, nr. 609, p. 610.
MITTELMANN O. – *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1961, nr. 8, p. 129–136.
RAPAPORT şi FLIENKA – *Apt. Delo,* 1957, nr. 21, p. 4.

Articol intrat în redacţie la 21.VII.1962.

Indicele de clasificare : 615.411–011.

CĂRȚI NOI ÎN BIBLIOTECA CENTRULUI DE DOCUMENTARE MEDICALĂ

CERNIAVSKI, M. N., KLIACIKO, N.B.i HODORKOVSKAIA, B. B. Ucebnîi latinsko-russki i russko-latinski slovar farmatevticeskih terminov (Dicționar elementar farmaceutic latin-rus și rus-latin). Moskva, I.I.I.M.S., 1961, 57 p.

413=71:615.1

Cota 413
C 36
Cota CDM 14201

* * * Eksperimentalnîe issledovaniia pi kliniceskoe primenenie proghenala (Materialî i konferenții, dekabr 1960 g). (Cercetări experimentale și folosirea clinică a prirogenalului). Moskva, A.M.N.S.S.S.R., 1961, 257 p.

615.367

Cota 615.367
E 34
Cota CDM 14376

NEGWER, MARTIN. Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma (Eine tabellarische Übersicht) (Medicamente chimico-organice și sinonimele lor). 2. Auflage. Berlin, Akademie Verlag 1961, 731 p.

615.547

Cota 615
N 43
Cota CDM 14188

TERPILO, N. I. Anatomiceski atlas lekarstvennîh rasteni (Atlasul anatomic al plantelor medicinale). Vtoroe izdanie. Kiev, G.M.I.U.S.S.R., 1961, 363, p. cu ilustr.

615.32
58

Cota 615.3
T 45
Cota CDM 14366

* * * — Tio TEFA (Preparatul Tio TEFA). Riga, I.A.N.L.S.S.R., 1961, 180 p. cu ilustr.

615.771.7 Tio TEFA

Cota 615.7
T 62
Cota CDM 14357

* * * — Sovrennîe problemî biohimii (Probleme actuale de biochimie). Sbornik statei. Moskva, I.I.L., 1961, 416 p.

577

Cota 577.1
S 71
Cota CDM 14208

INGOLD, C. K. Structure and mechanism in organic chemistry (Structura şi mecanismul în chimia organică). London, G. Bell and Sons, 1953. VII + 828 p.
547

Cota 547
I—53

* BERAL, EDITH şi ZAPAN, MIHAI. Chimie anorganică. Bucureşti, Editura tehnică, 1962, 672 p. cu ilustr.
546

Cota 546
B 46
Cota CDM 14174

WEST, EDWARD STAUNTON and TODD, WILBERT, R. Textbook of biochemistry (Tratat de biochimie). Third edition. New York, The Macmillan Co, 1961. XIV + 1423 p.
577.1

Cota 577.1
W 59

BUDESINSKYI, Z. und PROTIVA, M. Synthetische Arzneimittel (Medicamente sintetice). Berlin, Akademie Verlag, 1961, 740 p.
615.45

Cota 615.45
B 88
Cota CDM 14136

HAUSCHILD, FRITZ Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie (Farmacologie şi bazele toxicologiei). Dritte Auflage. Leipzig, G. Thieme, 1961, 1162 p.
615.1
615.9

Cota 615.9
H 39
Cota CDM 14143

KORZYBSKI, TADEUSZ und KURYLOWICZ, WLODZIMIERZ. Antibiotica. Herkunft- Arten- Eigenschaften (Antibioticele. Origine. Tipuri. Proprietăţi). Jena, G. Fischer, 1961, 1105 p.
615.779.93

Cota 615.779
K 74
Cota CDM 14120

* * * Zaşcita himiceskoi apparaturî ot korrozii v himiko-farmaţevticeskoi promîslennosti (Protecţia aparaturii chimice împotriva coroziunii în industria chimico-farmaceutică). Moskva, Medghiz, 1958, 284 p.
615.4

Cota 615.4
Z 36
Cota CDM 14113

ZEMLINSKI, S. E. Lekarstvennîe rasteniia SSSR (Plante medicinale din U.R.S.S.). Moskva, Medghiz, 1958, 609 p. cu ilustr.
615.32(S)

Cota 615.32
Z 50

BECKMAN, HARRY. Pharmacology. Nature, action und use of drugs. (Farmacologie. Natura. Acţiunea şi folosirea medicamentelor. Philadelphia and London, W. B. Saunders Company, 1961, XVII+805 p. cu ilustr.
615

Cota 615
B 39

HANDBUCH DER KOLORIMETRIE (MANUAL DE COLORIMETRIE)

Dr. **Bohumil Kakáč**, ing. **Zdĕnek J. Vejdĕlek**

Ed. Gustav Fischer, Jena, 1962

Vol. I **Kolorimetrie in der Pharmazie (Colorimetria în farmacie)**

Primul volum din această documentată lucrare asupra colorimetriei apărute la Jena, tradusă în limba germană de Hachová, cuprinde două mari părţi : partea generală şi partea de metodică.

În prima parte, după un scurt istoric, sînt redate bazele teoretice ale colorimetriei, a căror cunoaştere este necesară pentru înţelegerea principiilor metodelor şi a posibilităţilor generale de aplicare ; sînt discutate legea Bouguer-Lambert-Beer şi se dau îndrumări generale cu privire la executarea reacţiilor de culoare, îngrijirea aparaturii etc.

A doua parte a lucrării care de altfel este şi cea mai voluminoasă cuprinde capitolele : alcaloizi, glicozizi şi agliconi, substanţe vegetale, vitamine şi antibiotice.

În capitolul care tratează despre alcaloizi, aceştia sînt clasificaţi, după natura chimică, în 11 grupe şi din fiecare grupă sînt aleşi compuşii cei mai importanţi din punct de vedere farmaceutic.

În capitolul următor sînt descrise metodele colorimetrice aplicate glicozizilor şi agliconilor, care sînt împărţiţi în : glcozizi fenolici, cu nucleu fenilbenzopironic, antracenic ; glicozizi cardiotonici ; saponine şi glicozizi cu constituţie diversă. Se insistă şi în acest capitol asupra compuşilor cei mai importanţi din punct de vedere farmaceutic si în special asupra glicozizilor cardiotonici.

În capitolul care tratează despre substanţele de origine vegetală, în afară de alcaloizi şi glicozizi, care au fost studiaţi separat, după o scurtă introducere sînt indicate metodele colorimetrice pentru compuşi din cele mai diverse clase : alcooli, fenoli, derivati carbonilici, oxizi, amide, lactone, compuşi cu sulf, combinaţii heterociclice etc. Foarte bine sînt tratate azulenele, terpenele mono- şi biciclice, santonina, clorofila şi derivaţii xantonici.

Vitaminele sînt studiate într-un capitol separat ; mai întîi cele liposolubile, vitamina A, grupul vitaminelor D, E şi K, după care urmează cele hidrosolubile, grupul B, PP, acidul folic, acidul pantotenic, ciancobalamina, acidul p-aminobenzoic, colina, vitamina C.

Cu multe amănunte sînt discutate metodele colorimetrice aplicate vitaminei B_{12}, acidului nicotinic şi acidului ascorbic.

În ultimul capitol, după introducere, sînt descrise metodele colorimetrice aplicate celor mai importante antibiotice pe care le împarte în : derivaţi simpli ai aminoacizilor şi polipeptide, glicozide şi cu constituţie diversă. În această din urmă grupă sînt clasificate tetraciclinele şi cloramfenicolul.

În lucrare, pentru fiecare compus în parte se indică nomenclatura curentă, formula strînsă şi de structură sau formula generală, atunci cînd sînt expuse un grup de substanţe din aceeaşi familie. Urmează o succintă expunere asupra originei produsului şi a însuşirilor fizice şi chimice. Sînt apoi redate în amănunţime metodele colorimetrice, modul de lucru şi reacţiile de culoare. Pentru a uşura aprecierea acestor reacţii în vederea elaborării metodelor specifice pentru substanţe asemănătoare se insistă îndeosebi asupra grupelor din moleculă care produc coloraţia respectivă.

În partea experimentală este arătată prepararea reactivilor folosiți, măsurătorile și calculele. Se dă limita de concentrație la care se aplică legea Lambert-Beer, exactitatea, specificitatea și reproductibilitatea metodei ; de asemenea, limitele de erori, stabilitatea culorii obținute, sensibilitatea față de căldură, lumină, aer și eventualele urme de alți compuși (impurități) .

Marele număr de metode descrise permite cercetătorului să aleagă pe cea mai potrivită în ceea ce privește tehnica de lucru.

Materialul strîns din literatură este foarte bogat și indicațiile bibliografice sînt redate pentru fiecare compus în parte ; este consultată literatura pînă în 1958, dar s-a ținut seama și de unele lucrări apărute în 1959 și 1960.

Lucrarea este completată cu un capitol special unde este redată prepararea reactivilor întrebuințați mai des ; aceștia sînt numerotați (52) și de această numerotare se ține cont în lucrare. Urmează un registru de autori, apoi unul de sinonime și un foarte complet index alfabetic.

În cuprinsul lucrării (1 156 p) sînt 56 de ilustrații și 12 tabele.

Volumul pe care îl recenzăm se adresează, în primul rînd, cercetătorilor în domeniul medicamentului, farmaciștilor din laboratoare de control și industria chimico-farmaceutică, constituind, prin ampla bibliografie pe care o menționează, o serioasă documentare în problemele colorimetriei ; este frumos prezentat, atrăgător și tipărit cu o grijă deosebită.

Volumul al II-lea al acestei lucrări intitulat tot *„Colorimetria în farmacie"* va cuprinde medicamente de sinteză, steroizii, proteohormonii și acizii anorganici ; va apărea tot în cursul acestui an.

Volumul al III-lea va trata despre colorimetria în biologie, biochimie și medicină și este anunțat pentru 1963.

V. Zotta

FARMACIA STOSOWANA (FARMACIA APLICATĂ)

Felix Modrzejewscki

Ed. a II-a, Panstivowyzaklad wydawnictwlekarnik, Warszawa, 1961, 584 p.

Ediția a doua a lucrării, apărută după doi ani de la prima ediție, este structurată în două părți principale : Farmacia galenică și Receptura.

În materialul consacrat farmaciei galenice s-au completat majoritatea capitolelor cu cunoștințe noi din domeniul teoriei și practicii. Îmbogățirea materialului s-a făcut pe baza consultării unei bogate bibliografii, care este menționată direct în text sau la sfîrșitul fiecărui capitol. Demnă de reținut este și dezvoltarea dată unor forme farmaceutice industriale, autorul prezentînd un număr important de aparate și procedee moderne, utilizate curent în practica farmaceutică. Exemplele date la fiecare capitol sînt din cele mai expresive și de largă întrebuințare. Un accent deosebit se pune pe necesitatea obținerii unor medicamente de calitate superioară. Sînt descrise unele metode de control al formelor farmaceutice și condițiile pe care acestea trebuie să le îndeplinească din punctul de vedere al calității. A fost introdusă descrierea unor substanțe auxiliare (excipienți), arătîndu-se și rolul acestora în acțiunea fiziologică a formelor farmaceutice respective. Descrierea acestor excipienți noi este făcută în spirit critic, fiind studiați comparativ cu cei clasici.

Partea a II-a, care se ocupă cu prepararea medicamentelor magistrale, începe cu o descriere a farmaciilor moderne. În continuare, sînt prezentate, pe scurt, receptura stomatologică și cea veterinară, subliniindu-se specificul fiecăruia și ceea ce trebuie să rețină farmaciștii în legătură cu practica de fiecare zi. Urmează descrierea formelor farmaceutice, ținîndu-se seama de receptura modernă.

Un capitol aparte îl formează incompatibilitățile farmaceutice. În acest capitol se tratează, în mod succint, principalele clase de incompatibilități : fizice, chimice, farmacodinamice. Numeroase exemple ilustrează fiecare categorie de dificultăți tennice. Exemplele sînt alese în mod judicios, reprezentînd adevărate tipuri pe baza cărora li se pot face generalizări. Cu toate acestea exemplele nu sînt teoretice, ci sînt izvorîte din practica farmaceutică actuală.

Interpretările şi soluţiile acestora sînt făcute la un înalt nivel, dînd posibilitatea cititorilor să se edifice asupra problemei în ansamblu, şi să se orienteze asupra posibilităţilor de rezolvare, a dificultăţilor apărute în practica de receptură.

Lucrarea este deosebit de preţioasă, datorită bogatului material pe care îl conţine, sistematizării judicioase, şi tratării problemelor la nivelul cuceririlor actuale ale ştiinţelor farmaceutice.

S. Apostolescu

MIKROKRISTALLOSKOPICESKIE REAKTII NA ALKALOIDÎ (REACŢII MICROCRISTALOSCOPICE PENTRU ALCALOIZI)

V. T. Pozdniakova

Gozmedizdat, Kiev, 1961

Cercetarea alcaloizilor a constituit întotdeauna una din problemele cele mai complexe şi mai puţin cunoscute ale chimiei analitice. Apariţia monografiei este actuală şi deosebit de preţioasă, cu atît mai mult, cu cît pînă în prezent nu s-a acordat o suficientă atenţie dezvoltării metodelor microcristalooptice aplicate la studiul alcaloizilor.

Pînă în prezent, analiza alcaloizilor se reducea la efectuarea reacţiilor de colorare, precum şi la reacţii microcristaloscopice la care, de regulă, se lua în consideraţie forma cristalelor şi culoarea lor. În foarte multe cazuri, aceste indicii sînt insuficiente pentru identificarea alcaloizilor.

Aplicînd metoda combinată de cercetare, recomandată de autor, analiza microcristaloscopică şi cercetarea cristalooptică, identificarea alcaloizilor se pot face mult mai precis şi mai obiectiv.

Noua lucrare, bogat ilustrată, cuprinde 3 capitole :

— o scurtă descriere a metodelor de analiză cristalooptice ;
— microcristaloscopia, reacţii şi constante cristalooptice ;
— folosirea practică a reacţiilor microcristaloscopice.

În introducere se face un scurt istoric al evoluţiei analizei cristaloscopice şi se dau noţiuni despre specificitatea şi sensibilitatea reacţiilor microcristaloscopice. Prin introducerea unor noi criterii — caracteristica cristalooptică — se modifică şi noţiunea de specificitate. Specificitatea reacţiilor creşte considerabil, iar sensibilitatea lor se măreşte.

În lucrare este prezentată o nouă clasificare a alcaloizilor în 10 grupe, clasificare bazată pe reacţiile alcaloizilor cu reactivii grupelor. Tot în introducere se dau indicaţii cu privire la aparatura şi reactivii necesari pentru efectuarea analizei cristalooptice.

În capitolul următor sînt expuse pe scurt metodele analizei cristalooptice.

În capitolul „reacţii microcristaloscopice şi constantele cristalooptice“, autorul prezintă un bogat material experimental (93 de reacţii), cu caracteristica cristalooptică a fiecăreia dintre reacţii. Multe reacţii noi şi foarte interesante au fost puse la punct de către autor şi propuse pentru a fi introduse în practica analitică. Astfel : reacţiile pentru salsolină şi salsolidină cu acidul platinopercloric, cu soluţia acidului aurpercloric, sarea Reineke, cu acid picrinic şi picrolonic, reacţiile pentru pahicarpină, platifilină şi guanină cu acidul aur-percloric în prezenţa bromaţilor, reacţiile pentru arecolină cu heliantină, acid nitranilic etc.

Pentru toate reacţiile noi sînt stabilite constante cristalooptice. Reacţiile descrise de autor sînt ilustrate cu un mare număr de microfotografii executate în cele mai bune condiţii tehnice.

Monografia se încheie cu un capitol extrem de interesant cuprinzînd indicaţii pentru folosirea practică a reacţiilor microcristaloscopice puse la punct de către autor.

În afară de sursele incluse în bibliografie (160 de lucrări), V. T. Pozdniakova a adunat un vast material cu privire la analiza microcristaloscopică şi cristalooptică, a imprimat caracteristica optică fiecărui produs al reacţiei, a sistematizat materialul obţinut şi a prezentat schema analizelor necesare pentru cercetarea alcaloizilor ex-

trași din produse medico-legale, farmaceutice și fitochimice, precum și o schemă pentru cercetarea cristalelor necunoscute.

Monografia, prin lucrările prezentate, creează și lărgește posibilitățile analitice ale alcaloizilor, constituind un prețios îndreptar pentru farmaciști și chimiștii analiști.

S. Apostolescu

FARMATEVTICINA HIMIA (CHIMIE FARMACEUTICĂ)

Prof. M. M. Turkevici

Derjmedvidav, Kiev, 1961, 573 p.

Editura de stat a Ucrainei a tipărit manualul de chimie farmaceutică pe care Direcția instituțiilor de învățămînt din Ministerul Sănătății al U.R.S.S. l-a recomandat ca manual pentru institutele și facultățile de farmacie.

Chimia farmaceutică fiind una din materiile principale în învățămîntul farmaceutic, acest manual, prezentat la nivelul celor mai noi cuceriri ale științei, este deosebit de important, avînd în același timp și un interes pedagogic foarte mare.

Ținînd seama de rapiditatea cu care evoluează chimia, apariția acestui manual este cu atît mai bine venită.

Manualul cuprinde : prefața, delimitarea subiectului și a scopului, o scurtă privire istorică asupra evoluției chimiei farmaceutice și a industriei farmaceutice, precum și partea de specialitate. Partea istorică, ilustrată cu portrete, reflectă rolul important al oamenilor de știință sovietici în domeniul chimiei și științelor farmaceutice.

În manual este explicată nomenclatura preparatelor farmaceutice, se indică sursele de preparate medicamentoase, sînt enumerate și explicate diferite metode de cercetare fizice, fizico-chimice, chimice și biologice ale substanțelor medicamentoase.

Partea de specialitate a cărții, formată din 500 de pagini este împărțită în 41 de capitole ; ea cuprinde materialul prezentat pe grupe de compuși. Autorul tinde să prezinte fiecare element din sistemul periodic al elementelor din punct de vedere farmacologic. La fiecare grupă de compuși sînt prezentate date cu privire la substanțele medicamentoase, necesare pentru pregătirea farmaciștilor de receptură. Descrierea amănunțită a chimismului transformărilor ușurează mult înțelegerea textului.

Dintre capitolele mai interesante ale manualului sînt de menționat :

— Capitolul metaloizi, unde întîlnim o amănunțită descriere a substanțelor radioactive.

— Capitolul care se ocupă cu legătura dintre structura substanțelor și acțiunea lor farmacologică și care apare ca unul din cele mai interesante din întregul manual.

— Capitolul „Preparate sulfanilamidice", care lămurește în profunzime problemele de sinteză și analiză legate de acești compuși.

— Capitolul „Hormonii steroizi și înlocuitorii lor sintetici" arată tendința autorului spre bazele sintetice ale chimiei farmaceutice..

— Capitolul „Vitamine" este unul din cele mai reușite ; în el este redat un vast material cu privire la sinteza și analiza acestor compuși.

— Capitolul „Antibiotice" cuprinde descrierea amănunțită a majorității antibioticelor. Cele mai puțin folosite sînt descrise schematic, redîndu-se numai datele farmacologice.

Cartea prof. M. M. Turkevici este un bun manual și în același timp un ghid foarte folositor pentru farmaciști. Din ea, farmacistul poate obține foarte ușor lămuriri pentru toate problemele care pot apărea în chimismul substanțelor medicamentoase.

La calitățile manualului se poate adăuga faptul că pentru fiecare preparat medicamentos descris, în afară de denumirea oficială, sînt date și sinonimele străine, ceeace ușurează considerabil posibilitatea pentru farmacist de a se descurca în numeroasele denumiri ale preparatelor.

O plăcută impresie lasă frumoasa prezentare grafică a manualului, editat în condiții tehnice superioare.

O. Ștefănescu

DESPRE MECANISMUL ACŢIUNII VITAMINEI B_{15}, **I. F. Udalov**, Dokl. Ac. Nauk SSSR, 1962, vol. 143, nr. 3, p. 734.

În prezent se cunosc o serie de date foarte interesante asupra vitaminei B_{15}. Substanţa a putut fi sintetizată şi i se cunoaşte acţiunea asupra hipoxiei de natură toxică, acţiunea asupra funcţiei corticosuprarenalei şi alte activităţi care duc la presupunerea că această vitamină este o sursă de grupări metilice.

Pentru cercetările pe care le-a întreprins, autorul s-a folosit de sarea de sodiu a clorhidratului vitaminei B_{15}. Studiul acţiunii acestei vitamine s-a făcut pe 113 şobolani albi, la care s-a urmărit, în primul rînd, influenţa ei asupra activităţii fermenţilor respiratorii din organele animalelor cercetate. Introducerea la animalele de experienţă a vitaminei B_{15} producea o creştere a activităţii dehidrazei cu o oarecare scădere a activităţii citocromoxidazei în ţesuturile creierului, ale ficatului şi în muşchii inimii.

Acţiunea vitaminei B_{15} asupra respiraţiei tisulare se explică prin stimularea oxidării glucozei. Scăderea activităţii citocromoxidazei în prezenţa vitaminei B_{15} pare a fi urmarea scăderii transportului oxigenului prin sistemul citocrom-citocromoxidază, ceea ce concordă cu influenţa vitaminei B_{15} asupra suportării hipoxiei.

Acţiunea esenţială a vitaminei B_{15} asupra corticosuprarenalei constă în scăderea colesterinei şi a acidului ascorbic. Cantitatea de colesterină scădea cu 12,1 mg pe gram de ţesut, iar acidul ascorbic scădea cu $123 \pm 4,2$ pînă la $87,6 \pm 1,1$ mg%.

Un interes deosebit pentru practică îl prezintă problema dacă această vitamină este o sursă de grupări metilice active, adică dacă ea posedă acţiune lipotropă, în special în cazul insuficienţei de grupări metilice (infiltraţia grasă a ficatului) şi dacă această stare patologică poate fi preîntîmpinată prin administrarea vitaminei B_{15}, care este o sursă de grupări metilice labile.

Cercetările pentru lămurirea acestei probleme s-au făcut pe 26 de şobolani albi masculi la care s-a întrebuinţat ca sursă de grupări metilice vitamina B_{15} în locul colinei. Infiltraţia grasă a animalelor supuse experienţei s-a provocat prin ţinerea acestora la un regim aproteic, timp de 10—22 zile, după care animalele erau sacrificate o dată cu martorii.

Determinarea grăsimilor în ficatul animalelor astfel alimentate a arătat existenţa infiltraţiei grase. La animalele tratate cu vitamina B_{15}, conţinutul ficatului în grăsimi era minim, chiar mai mic decît la cele martor.

Aceste date au confirmat faptul că vitamina B_{15} posedă o acţiune preventivă asupra infiltraţiei grase, provocate în ficat de insuficienţa metilică. Ea apare ca sursă de grupe metilice labile, necesare nu numai pentru sinteza creatinei, ci mai cu seamă pentru sinteza colinei şi metioninei. Pe baza constatărilor făcute se poate presupune că vitamina B_{15} va avea în viitor o largă întrebuinţare practică.

C. Apreotesei

STERILIZAREA PREPARATELOR CU ANTIBIOTICE CU AJUTORUL RADIAŢIILOR, **V. I. Pociapinscii** Med. Prom. S.S.S.R., 1962, nr. 8, p. 34

În prezent, sterilizarea se efectuează de obicei prin metode termice, metode dificile în special pentru preparatele cu antibiotice, substanţe medicamentoase care nu suportă temperaturi înalte.

Autorul arată posibilitatea aplicării metodei de sterilizare cu ajutorul radiaţiilor pentru unguente cu antibiotice, lanolină, vaselină, precum şi a mijloacelor pentru condiţionarea lor (ambalaje). În acest scop s-au efectuat experienţe cu unguente oftalmice cu oxitetraciclină, clortetraciclină, lanolină şi

vaselină. În plus, autorul a elaborat și metoda de determinare a sterilității preparatelor.

Pentru verificarea sterilității după iradierea cu diferite doze de radiații, s-au folosit probe infectate în prealabil cu sporii *B. subtilis* (care posedă o mare stabilitate la iradieri ionizante) și cu cultura H.B. rezistentă la antibioticele din seria tetraciclinei. Drept control au servit probe infectate și neiradiate.

Obiectele de cercetat au fost supuse radiațiilor fiind deja ambalate. Ca rezultat al numeroaselor experiențe efectuate, s-a elaborat metoda care permite depistarea a 10 celule de microbi și mai puțin, într-un gram de unguent sau bază de unguent.

Extragerea antibioticelor din unguente în vederea determinării activității lor, s-a efectuat după Lazareva și Pociapinscii. Activitatea unguentelor cu antibiotice s-a determinat prin metode biologice și chimice. Autorul prezintă o serie de tabele cu rezultatele experiențelor.

Determinările potențiometrice ale pH mediului unguentelor cu antibiotice și baze de unguente au demonstrat că prin sterilizarea cu radiații se produce o mică acidifiere a mediului (0,1—0,5 din valoarea totală a pH).

În concluzie :

— s-a stabilit experimental posibilitatea folosirii în industrie a razelor γ ionizante Co_{60} pentru sterilizarea unguentelor cu antibiotice, precum și a bazelor de unguent, gata ambalate ;

— s-a elaborat o metodă sensibilă pentru determinarea sterilității lor ;

— doza de radiații γ Co_{60} — două milioane radiații — garantează sterilizarea unguentelor, a bazelor de unguente și a ambalajelor ;

— toate unguentele cercetate după sterilizarea cu radiații și-au păstrat activitatea lor specifică, iar rezultatele testelor farmacologice și altele au corespuns întrutotul cu documentarea tehnică.

O. Ștefănescu

NOI PREPARATE ȘI FORME MEDICAMENTOASE CU ANTIBIOTICE

E. N. Lazareva, Med. Prom. S.S.S.R., 1962, nr. 7, p. 14

Ca punct de plecare în direcția acestor cercetări au servit succesele obținute în domeniul chimiei antibioticelor, fapt care a creat posibilitatea modificării proprietăților antibioticelor existente astăzi în sensul obținerii unei întregi game de noi derivați.

Cercetătorii s-au orientat pe următoarele probleme : prelungirea acțiunii antibioticelor în organism, îmbunătățirea resorbției lor la nivelul tractului gastrointestinal, micșorarea toxicității lor, facilitatea acțiunii lor în organism prin administrarea parenterală, intensificarea acțiunii antibioticelor asupra formelor de microorganisme rezistente la antibioticul respectiv etc.

Astfel s-au efectuat cercetări asupra antibioticelor folosite în tratamentul tuberculozei. Necesitatea unui tratament prelungit creează, de obicei, la bacili rezistență pentru preparatul respectiv.

S-au creat o serie de antibiotice noi cu acțiune similară, ca : viomicină, cicloserină, canamicină, neomicină, antibiotice cu eficacitate asupra bacililor streptomicinorezistenți însă cu aplicări limitate din cauza toxicității pe care o prezintă.

Cercetările au continuat prin hidratarea catalitică a grupei aldehidice a streptomicinei, obținîndu-se dihidrostreptomicina, mai puțin toxică dar care prezintă alte inconveniente.

S-a demonstrat că prin introducerea de vitamine în molecula antibioticului, apare o micșorare considerabilă a toxicității lui specifice.

S-a obținut și cercetat sarea paraaminosalicilică a streptomicinei și dihidrostreptomicinei, streptomicilidenizonicotinoilhidrazidă și, de asemenea, sarea streptomicinei cu produsul condensării izonicotinoilhidrazidei cu acidul tartaric, streptotibina.

Un grup de cercetători sovietici au obținut o serie de săruri ale dihidrostreptomicinei cu acidul paraaminosalicilic, izonicotinoil-2-(2-carboxi-3,4-dimetoxibenzol)-hidrazonă, acizii ascorbic și pantotenic, cu scopul scăderii toxicității preparatelor folosite în terapia tuberculozei.

Din experiențele efectuate a rezultat că sărurile obținute prezintă eficacitate în aceleași concentrații ca și antibioticul natural cu excepția streptosaluzidului — sarea streptomicinei cu izonicotinoil (2-carboxi-3,4-dimetoxibenzol) — hidrazonă care acționează în concentrații de 10—100 ori mai mici decît concentrația minimă a streptomicinei.

În general, preparatele obținute s-au dovedit mai puțin toxice în comparație cu alte săruri ale streptomicinei ca pantotenat de dihidrostreptomicină, dihidrostreptomicin-pascat.

În tratamentul conjunctivitei granuloase, formele medicamentoase cele mai eficace s-au dovedit cele efectuate pe bază de levomicină și eritromicină. din seria tetraciclinelor, prezentate sub formă de diferite unguente, suspensii și picături.

Pe scară industrială s-au obținut unguente stabile cu antibioticele : clortetraciclină, oxitetraciclină, tetraciclină și eritromicină.

Cu scopul elaborării preparatului cu acțiune prelungită, s-a obținut sarea N_1, N^1-dibenzil-etilendiaminică a clortetraciclinei, dibiomicina.

Pentru a putea fi folosite în pediatrie, s-a căutat înlăturarea gustului amar al antibioticelor și a acțiunii iritante asupra mucoaselor gurii și al tractului gastrointestinal. Astfel s-au elaborat baze ale clortetraciclinei și oxitetraciclinei.

Industria a preparat suspensii aromatizate de clortetraciclină și tetraciclină care se administrează sub formă de picături sau cu lingurița (o linguriță conține 100 000 u.). Oxitetraciclina se găsește în comerț sub formă de pulbere dulce care la adăugarea de apă formează suspensie.

Astfel, calea obținerii sărurilor și derivațiilor noi a antibioticelor deja cunoscute, creează mari posibilități din punctul de vedere al realizării de noi mijloace eficiente în lupta cu bolile infecțioase.

O. Ștefănescu

ANTIBIOTICE NOI, **T. A. Uspenskaia,** Med. Prom. S.S.S.R., 1962, nr. 7, p. 96

Industria de medicamente din U.R.S.S. fabrică în prezent o serie de antibiotice care au găsit o largă aplicare în practica medicală, devenind o armă puternică în lupta cu diferite infecții.

Cercetările sînt în curs, cu scopul de a descoperi noi antibiotice eficace în tratamentul diferitelor boli produse de microorganismele antibioticorezistente, virusuri, tumori maligne pentru care nu există remediu pînă în prezent.

La Institutul de cercetări ale antibioticelor de la Moscova au fost preparate 35 de antibiotice noi dintre care 11 se fabrică pe scară industrială.

— Gramicidina-polipeptid din 5 aminoacizi cu eficacitate asupra bacteriilor gram-pozitiv și gram-negativ. Eficace în tratamentul rănilor purulente, osteomielite cronice, abcese, flegmoane și arsuri, a dat rezultate bune și în tratamentul pleuritelor purulente, empieme, angine etc.

— Albomicina, un alt antibiotic sovietic original, practic netoxic, s-a folosit cu succes în tratamentul congestiilor pulmonare la nou-născuți. Albomicina s-a dovedit eficace în obstetrică și ginecologie, în procesele inflamatoare cronice, în chirurgie pentru tratamentul proceselor septice provocate de stafilococi rezistenți la penicilină și alte antibiotice.

— Colimicina, din grupa neomicinei, descoperită independent de către cercetătorii străini, are un larg spectru de acțiune ; inhibează desvoltarea stafilococilor, colibacililor, pneumobacteriilor și bacteriilor dizenterice. În plus, are o deosebită eficacitate în cazurile cînd antibiotice ca penilicina, levomicina, streptomicina și tetraciclina nu dau rezultate.

Administrat *per os,* ca antiseptic în operații ale tractului gastrointestinal, s-a dovedit cel mai eficace dintre toate preparatele cunoscute pînă în prezent. O aplicație de o deosebită importanță a găsit în pediatrie în tratamentul bolilor intestinale acute ale copiilor mici.

Local, colimicina s-a aplicat cu succes în plăgile purulente din cavitățile naturale, în degerături, arsuri și în tratamentul plăgilor deschise, de diferite proveniențe.

De asemenea, s-au descoperit o serie de antibiotice asemănătoare printr-o serie de proprietăți cu cele din grupa neomicinei ca monomicina ; aceasta are o caracteristică specifică grupei, și anume eliminarea din organism prin urină, fapt care îi deschide largi perspective în urologie.

În prezent, în Institutul din Moscova se fac cercetări pentru crearea de antibiotice anticanceroase. Cercetările sînt în faza experiențelor pe animale.

Institutul din Leningrad efectuează cercetări pentru elaborarea antibioticelor cu eficacitate în tratamentul infecțiilor intestinale acute. De asemenea, a pus la punct prepararea pe scară industrială a antibioticului griseofulvină care se aplică în dermatomicoze.

În același Institut s-a obținut sarea de sodiu a nistatinei care se folosește sub formă de aerosoli în tratamentul afecțiunilor pulmonare.

În Institutul N. F. Gamalei s-a obținut micerina din grupa neomicinelor. În prezent se lucrează pentru aplicarea pe scară industrială a antibioticului secazină din grupa eritromicină-carbomicină.

Deoarece succesul aplicării antibioticelor în practica medicală depinde, în mare măsură, de forma medicamentoasă în care se lansează preparatul, în momentul de față cercetările în domeniul antibioticelor sînt orientate în direcția creării unor forme noi, fie cu acțiune prelungită, fie cu toxicitatea redusă.

Sofia Apostolescu

O NOUĂ METODĂ DE OBȚINERE A LANOLINEI DIN GRĂSIMILE LÎNEI, **T. P. Juse, G. N. Jușcevici, I. E. Gecer,** Med. Prom. S.S.S.R., 1962, nr. 8, p. 41

Autorii prezintă o metodă fizică simplă de extragere a lanolinei din grăsimile lînei cu ajutorul gazelor comprimate.

Grăsimea brută de pe lînă se încălzește într-un recipient pînă la 80—90°, apoi se trece într-un alt recipient unde pătrunde gazul (propan) la temperatura de 100° și comprimat la 100—135 atmosfere. Acest recipient este în fond un tub cu diametrul exterior de 2—3 mm, curbat în serpentină și înconjurat de un încălzitor electric.

Grăsimea, trecînd prin serpentină, eliberează lanolina care se dizolvă în gazul introdus, pe cînd celelalte componente ale grăsimii din lînă nu se dizolvă. Apoi amestecul se trece într-un separator (un vas cilindric) cu aceeași temperatură și presiune ca și în serpentină. Aici se separă lanolina dizolvată de reziduurile rămase.

Lanolina dizolvată se trece în alt separator, în care se întreține temperatura de 100° și o presiune de 40—50 atmosfere. În aceste condiții, lanolina se depune, iar gazul este aspirat de un compresor care din nou îl aduce la 100—135 atmosfere după care îl reintroduce în ciclu.

Lanolina depusă se extrage din recipient și se supune tratamentului cu vapori de apă în *vacuum*. Aici se separă din lanolină resturile de gaz solubilizat și substanțele care imprimă lanolinei mirosul neplăcut.

Atît reziduul de grăsime, cît și lanolina se scot din instalație prin deschideri periodice a ventilelor, fără a se deranja regimul de lucru al instalației. Reziduul de grăsimi se prezintă ca o masă vîscoasă, din care în urma încălzirii la 110—130° se obține un produs prețios, polifuncțional, care servește drept adaos la diferiți lubrefianți consistenți.

Proporția optimă dintre materia primă și gaz este 1 : 7. Gazul care dizolvă lanolina poate fi propan sau un amestec de propan cu propilen. În aceste condiții, randamentul este de 65% în raport cu materia primă luată în lucru.

Culoarea lanolinei obținute este galbenă deschis și corespunde lanolinei care se folosește în cosmetică.

Din grăsimea neutralizată, se obține 66% lanolină care corespunde cerințelor farmacopeei : aciditate și alcalinitate scăzută, săpunuri și substanțe reducătoare absente (Farmacopeea IX U.R.S.S.).

Lanolina obținută are punctul de topire 37°. Triturînd cu apă, reține 600%.

Noua metodă elaborată de extragere a lanolinei cu gaze comprimate, compusă numai din două procese — extracția și dezodorizarea — este mult superioară procedeelor chimice care presupun procese de fabricare multiple. Folosind noua metodă, procesul este continuu și poate fi ușor automatizat. Aparatura simplă și accesibilă nu necesită mari suprafețe. Aceste avantaje fac rațională prelucrarea metodei pe scară industrială.

S. Apostolescu

DESPRE STRUCTURA CHIMICĂ A COMPONENTELOR A_2 ȘI A_3 A ANTIBIOTICULUI AURANTINA, **V. S. Kusnețova, I. B. Mironova, I. I. Orlova,** Antibiotiki, 1962, nr. 3, p. 30

Studiul prezentat cuprinde finalul cercetărilor asupra naturii chimice a componentelor antibioticului aurantina, din grupa actinomicetelor.

Este interesant de stabilit succesivitatea resturilor aminoacizilor în componentele A_2 și A_3.

Prin studiul acesta, cît și prin lucrările anterioare s-a dovedit că componentele A_1 și A_3 ale aurantinei sînt identice cu actinomicina C_3 și C_1. În acest caz, se poate presupune că și componenta A_2 a aurantinei este identică cu actinomicina C_2. Aceasta înseamnă că actinomicina C diferă de aurantina A numai prin raportul cantitativ al componentelor.

După datele publicate, componenta A_2 este cu mult mai toxică decît A_1 ; prin scăderea conținutului de A_2 scade toxicitatea întregului preparat.

Datorită acestui fapt, aurantina are perspective clinice mai mari decît actinomicina C, aceasta avînd un conținut mai mare de componente toxice.

În cadrul experiențelor efectuate, s-au cercetat componentele A_2 și A_3. Pentru componenta A_2 s-au cercetat: oxidarea cu H_2O_2, fracțiunea hidrosolubilă și substanța cu Rf = 0,05. Pentru componenta A_3 s-au cercetat: obținerea acidului A_3, hidrolizatul parțial (prepararea și cromatografia lui) etc. Cercetările efectuate au arătat că prin hidroliza acidă parțială și apoi prin cromatografie, se poate stabili succesiunea resturilor aminoacizilor din componenta A_3 a aurantinei. Această componentă are o structură a lanțurilor polipeptidice, identică cu cea din actinomicina C_1 și D.

S-a stabilit poziția lanțurilor polipeptidice cu valori inegale din componenta A_2 în raport cu nucleii asimetrici ai porțiunii heterociclice din moleculă. De asemenea, s-a stabilit corelația dintre compoziția în aminoacizi a componentelor aurantinei și acțiunea biologică.

O. Ștefănescu

STABILITATEA COMPUȘILOR COMPLECȘI AI UNOR METALE CU FENILALANINA, LIZINA ȘI TIROZINA, **A. I. Sîcev, P. K. Migal,** Biohimija, 1962, vol. 27, p. 25

Un exces de Ni, Co și Zn poate provoca în plante carență în Fe și Cl. Acest fenomen se poate explica prin reacțiile de substituire determinate de stabilitatea diferită a complecșilor. De aceea, un exces de Cu în plante, trebuie să ducă la substituirea Fe în complecșii săi. Complecșii de Cu formați nu sînt capabili să exercite funcțiile biochimice ale complecșilor de Fe.

De asemenea, complecșii aminoacizilor sînt necesari pentru formarea multor enzime care au acțiune asupra creșterii plantelor și activității vitale a organismelor vii.

O serie de cercetători au formulat o constantă generală a stabilității fenilalaninatelor, lizinatelor și tirozinatelor de Cu și de alte metale. Formarea complecșilor în aceste sisteme decurge succesiv și de aceea un interes deosebit îl prezintă găsirea nu numai a constantelor generale ale stabilității complecșilor, dar și a unei constante succesive, folosind alte metode decît cele folosite pentru determinarea constantei generale.

Cantitatea de complecși formați în soluție depinde adesea de o serie de factori și în special de un exces de adendă. De asemenea, un deosebit interes îl prezintă cercetarea stabilității complecșilor de Ni, Zn și Cd cu fenilalanina, precum și Cd cu lizina.

Cercetătorii au luat în lucru azotați acizi de Cu, Cd, Ni, Co și Zn, recristalizați, lizină, tirozină și fenilalanină. S-a înlăturat posibilitatea de hidroliză; titrările s-au efectuat potențiometric, iar determinarea pH s-a făcut cu electrozi de sticlă și calomel. Celula cu electrozi s-a introdus în termostat și toate determinările s-au efectuat la $25 \pm 0,02°$.

Pentru calculul determinării constantei a fost folosită o variantă a metodei Bjerrum, și anume varianta Malley și Mellor, adaptată pentru cercetarea complecșilor metalelor cu aminoacizi.

Spre deosebire de Malley și Mellor, autorii au specificat constantele succesive.

Prin metoda potențiometrică s-a determinat stabilitatea complecșilor formați de fenilalanină, lizină și tirozină cu sărurile de Cu, Ni, Zn, Co și Cd. De asemenea, s-a determinat intervalul de pH la care se formează acești compuși. S-au calculat constantele succesive și generale ale stabilității complecșilor formați. Majoritatea constantelor s-au determinat pentru prima dată. Stabilitatea acestor complecși crește de la Cd spre Cu în ordinea următoare:

$$Cd^{++} \approx Co^{++} < Zn^{++} < Ni^{++} < Cu^{++}$$

S. Apostolescu

ROTAȚIA SPECIFICĂ A AMIDONULUI ȘI PRODUȘILOR SĂI DE DEGRADARE ÎN HIDROLIZA CU SOLUȚIILE DE ACID CLORHIDRIC ȘI CLORURĂ DE ALUMINIU, **M. I. Kniaginicev, I. P. Bolhovitina,** Biohimija, 1962, vol. 27, p. 9

Un interes deosebit îl prezintă faptul că în procesul hidrolizei amidonului, atît greutatea moleculară, cît și rotația specifică scad în paralel. Pe baza celor constatate a fost elaborată ecuația care leagă greutatea moleculară și rotația specifică.

Mai tîrziu s-a constatat că la o hidroliză acidă moderată, care nu duce la o modificare a formei granulelor de amidon, nu se constată o scădere vizibilă a rotației specifice deși vîscozitatea scade brusc, fapt care indică scăderea greutății moleculare.

Toate aceste observații au determinat pe autori să efectueze experiențe cu privire la determinarea rotației specifice a amidonului și a produșilor săi

de degradare în diferite condiții de hidroliză cu soluții de acizi și săruri acide. Astfel s-a efectuat hidroliza cu acid clorhidric concentrat, la temperatura camerei, după care s-a determinat rotația specifică. Apoi s-a efectuat hidroliza cu HCl diluat (0,5 N) la cald (95°). După răcirea la temperatura camerei, s-a efectuat determinarea polarimetrică.

De asemenea, s-a efectuat hidroliza cu clorură de aluminiu la temperatura de 72±2°, iar după răcire la temperatura camerei s-a determinat rotația specifică.

Cantitatea de substanțe reducătoare din hidrolizatele de amidon s-au determinat prin metoda Hagedorn-Jensen. S-a determinat apoi greutatea moleculară, ținînd seama de restul glucozic din lanțul amidonului, și vîscozitatea relativă.

Diferențierea produșilor de degradare a amidonului după rotația specifică și greutatea moleculară este determinată de condițiile în care s-a efectuat hidroliza, precum și de natura catalizatorilor folosiți.

Experiențele au demonstrat că în procesul de hidroliză a amidonului cu HCl concentrat, la temperatura camerei, sau cu HCl diluat, fierbinte, se remarcă o scădere a rotației specifice și a greutății moleculare.

În hidroliza cu HCl concentrat, se observă o scădere bruscă a greutății moleculare a amidonului și o scădere lentă a rotației specifice. În hidroliza la cald cu HCl diluat, se observă un tablou invers: la o scădere puternică a rotației specifice, greutatea moleculară rămîne relativ mare.

Hidroliza amidonului cu acid sulfuric diluat, fără încălzire, cu păstrarea formelor granulelor de amidon, nu duce la o schimbare remarcabilă a rotației specifice și nici la o degradare profundă a moleculelor de amidon.

În hidroliza amidonului cu soluție de $AlCl_3$, rotația specifică rămîne practic neschimbată pînă cînd gradul de polimerizare al produselor de degradare al amidonului nu scade mai jos de 12.

Datele obținute demonstrează faptul că modificarea greutății moleculare și a rotației specifice în procesul de hidroliză a amidonului sînt strîns legate între ele. S-a emis ipoteza că aceste modificări reflectă două fenomene: dezagregarea moleculei de amidon și transformările izomere (ale tipului cis, trans sau altele) ale hidrolizatelor de amidon.

S. Apostolescu

INFLUENȚA CORTIZONULUI ȘI TESTOSTERONULUI ASUPRA CONȚINUTULUI ÎN ASPARAGINĂ, CARNOZINĂ ȘI ANSERINĂ A MUȘCHILOR SCHELETICI ȘI CARDIACI, **L. M. Bronde, S. I. Pehtereva,** Biohimija, 1962, vol. 27, p. 42.

Este interesantă acțiunea antagonistă a cortizonului și testosteronului asupra metabolismului proteic al mușchilor scheletici. Un interes deosebit îl prezintă, de asemenea, cercetarea mușchiului cardiac, care diferă de mușchii scheletici în ceea ce privește caracterul metabolismului. Totodată s-a putut urmări acțiunea hormonilor asupra conținutului în carnozină și anserină, componenți specifici ai mușchilor scheletici și elucida problema despre prezența lor în mușchiul cardiac.

Pentru experiențe s-au folosit iepuri de casă, masculi tineri și șobolani albi, masculi adulți. Animalelor li s-au administrat subcutanat acetat de cortizon, o singură doză (25 mg la iepuri și 10 mg la șobolani). Pentru determinarea acțiunii testosteronului s-a injectat subcutanat propionat de testosteron, de 4 ori pe zi (15 mg la iepuri și 7,5 mg la șobolani).

Din mușchii animalelor sacrificate s-a preparat un extract care a fost deproteinizat. Apoi s-au extras lipidele, s-a determinat azotul total, aminoazotul, după care s-a executat analiza cromatografică.

Pentru determinarea asparaginei, carnozinei și anserinei s-a folosit cromatografia pe hîrtie, metoda unidimensională, descendentă. Pentru identificarea carnosinei s-a folosit developarea cu reactivul diazo, după Sengler și Tuppi. Pentru identificarea anserinei, developarea s-a făcut cu ninhidrină. Petele de asparagină de pe banda cromatografică, puțin intense, au fost evaluate vizual.

Experiențele au arătat o scădere în greutate a iepurilor cărora li s-au administrat cortizon, în timp ce la animalele cărora li s-au administrat testosteron s-a remarcat o ușoară creștere a greutății.

Conținutul în azot total al mușchilor scheletici ai animalelor, cărora li s-au administrat testosteron, a fost mai mare decît la animalele de control, iar la cele la care s-a administrat cortizon, a rămas neschimbat.

Conținutul în aminoazot al extractelor din mușchii scheletici ai animalelor cărora li s-au administrat hormoni a rămas practic neschimbat.

În urma lucrărilor efectuate, s-a constatat că administrarea cortizonului la iepuri şi şobolani provoacă o creştere a conţinutului în asparagină, carnozină şi anserină a muşchilor scheletici şi scăderea conţinutului în asparagină şi carnozină în muşchiul cardiac. Administrarea testosteronului provoacă creşterea conţinutului în azot total în muşchii scheletici fără a avea repercusiuni asupra conţinutului în asparagină, carnozină şi anserină. De asemenea, s-a confirmat prezenţa carnozinei în muşchiul cardiac al iepurilor şi şobolanilor.

S. Apostolescu

METODE COLORIMETRICE DE DETERMINARE A ACTIVITĂŢII OXIDAZEI ACIDULUI GLICOLIC ŞI A REDUCTAZEI ACIDULUI GLIOXALIC, **P. A. Kolesnikov,** Biohimija, 1962, vol. 27, p. 193.

Autorul propune metode colorimetrice pentru determinarea activităţii oxidazei şi reductazei, ţinînd seama în cazul oxidazei de viteza de formare, iar în cazul reductazei de viteza cu care se consumă acidul glioxalic.

Ca reactivi necesari pentru partea experimentală au fost folosiţi : 1) soluţie 1/15 M. RH_2PO_4 ; 2) soluţie 1/15 M. Na_2HPO_4 ; 3) soluţie de clorhidrat de fenilhidrazidă 0,3% ; 4) soluţie de $K_3Fe(CN)_6$; 5) soluţie de HCl 10 N ; 6) soluţie de CCl_3COOH 30% sau CH_3COOH 1 M ; 7) soluţie de H_2O_2. Soluţiile 3 şi 4 se prepară extemporaneu.

O parte din materialul proaspăt se triturează cu tampon fosfat pînă cînd se obţine o suspensie ; aceasta se centrifughează. Din lichid se iau cîte 5 ml care se introduc în flacoane mici, cu un volum de 50—100 ml. În unele din ele se adaugă 0,5 ml soluţie 0,1 M de glicolat de sodiu, iar în altele 0,5 ml de apă (probe martor). Flacoanele se ţin la termostat sau pe baia de apă la 25—30°.

Cantitatea de probă, cantitatea de tampon fosfat, precum şi prelungirea timpului de incubaţie depind de activitatea enzimei în materialul de cercetat ; Aceasta se stabileşte experimental.

După incubare, în omogenate, se precipită peptonele cu ajutorul reactivului 6. Se filtrează prin hîrtie de filtru. Din filtrat se iau în lucru 5 ml, se adaugă 1 ml din reactivul 3, după care se pune pe baia de apă pentru 15 minute sau la termostat, la 30°. Se adaugă 4 ml soluţie HCl 10 N, se agită şi se răceşte sub curent de apă. După răcire se adaugă 1 ml din reactivul 4.

La agitare, în prezenţa acidului glioxalic, se formează o culoare roşie. În cîteva minute se colorimetrează, putînd folosi în acest scop orice tip de colorimetru. Pentru control, se folosesc probele de omogenat fără glicolat, care se lucrează exact ca şi probele care conţin glicolat.

Pentru calcul, în calitate de standard, se foloseşte acidul glioxalic pur sau, în absenţa acestuia, orice alt standard convenţional. Calculele se pot face după necesitate, fie pentru substanţă proaspătă sau uscată, fie pentru azot.

Cu ajutorul acestei metode s-a reuşit să se determine oxidarea acidului glicolic în plante la care metoda manometrică s-a dovedit necorespunzătoare (din cauza fenolilor oxidabili). În timp ce pentru determinarea activităţii enzimei în aparatul Warburg este necesară o incubaţie de circa 60 de minute, prin metoda propusă de autor, incubarea nu durează decît cîteva minute. În acest fel eroarea dată de consumul de acid glioxalic va fi minimă.

În principiu, metoda propusă se bazează pe determinarea cantitativă a acidului glioxalic, avînd la bază reacţia Fosse modificată.

O. Ştefănescu

DIN ACTIVITATEA UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE

Filiala Maramureş

Şedinţa plenară din 3.VI.1962 cu participarea de delegaţi din centrele universitare. Au comunicat :

Prof. *Eperjeşi Ana :* „Sînge şi preparate de sînge ca medicamente".

Prof. *C. Popescu :* „Puncte de vedere referitoare la precizarea interacţiunilor din formele medicamentoase".

Conf. *Valer Arieşan,* prof. *V. Ciocănelea, V. Constantinescu :* „Farmacopeea sovietică, ed. a IX-a".

Prof. *Stoian Ionescu :* „Progrese în domeniul medicamentelor biologice".

Conf. *Rácz Gavril :* „Contribuţia farmacistului Schneller Zoltan la studiul florei Maramureşului".

Iosif Steinmetz, T. Horvath, I. Kovacs : „Aeromicroflora farmaciilor".

Stela Marraş, Irina Kiss, Georgeta Frăţilă : „Despre substanţele pirogene şi profilaxia infectării soluţiilor injectabile cu pirogene".

Gabriela Surianu, farm. *G. Dăianu :* „Coreferat asupra lucrării precedente".

Pe lîngă lucrările prezentate au fost depuse la secretariat următoarele referate :

Conf. *G. Rácz :* „Noi plante medicinale în ţara noastră".

Prof. *Z. Hanko, Zamfira Csath, Eva Sznatho, Margareta Hinz :* „Problemele actuale ale formelor medicamentoase cu ureea pentru tratamentul intoxicaţiilor".

Rácz — Elisabeta Kotilla : „Factori care condiţionează calitatea produsului indigen *Herba millefolii.*

Iolanda Csegedi : „Farmacia modernă şi chimia".

Z. Kisgyorgy, Maria P. Horvath, G. Filip : „Conţinutul în principii activi ai mătrăgunei cultivată la diferite culori de lumină".

C. Csedo : „Valoarea farmaceutică a fructelor de ardei iute".

I. Vareph, L. Fulop : „Dozarea compleximetrică a hexafosfatului".

L. Fulop, A. Blozsek : „Titrarea compleximetrică a hipofosfiţilor alcalini".

Filiala Arad

Şedinţa din 26.IV.1962

E. Kestenbaum şi colectivul, farmacia nr. 212 : „Despre metodele de preparare a soluţiilor injectabile în farmaciile spitaliceşti din Arad".

Colectivul farmaciei nr. 212 Arad : „Rezolvarea unor reţete magistrale dificile".

Şedinţa din 25.V.1962

O. Paina : „Metode pentru îmbunătăţirea prezentării şi condiţionării medicamentelor preparate în farmacie".

V. Crişan : „Din lumea ionilor".

Filiala Bacău

Şedinţa din ianuarie, 1962

Iulia Zavate : „Despre nipagin şi substanţe conservante".

C. Druţu : „Noi produse ale industriei noastre de medicamente".

Ședința din februarie 1962

C. Itu: „Radix valerianae din punct de vedere farmacodinamic și aplicații în farmacie".

O. Gherasim: „Produse medicamentoase ale industriei noastre de medicamente ce conțin principii activi din *R. valerianae*".

V. Năstase: „Cultura plantelor medicinale în R.P.R.".

Ședința din aprilie 1962

D. Dimitriu: „Despre stabilitatea și conservarea plantelor medicinale".

Soluții extractive

Ședința din mai 1962

V. Ghindă: „Medicamente antibiotermice".
H. Zilberman: „Sulfamide și antibiotice noi".

Ședința din iunie 1962

Prof. *Gh. Ciogolea:* „Probleme de deontologie".
Dr. *V. Zotta:* „Probleme actuale în chimia farmaceutică".

Filiala Crișana

Ședința din 5.IV.1962

Z. Bernát: „Despre prepararea alifiei cu cortizon".
Aurora Cotuțiu: „Medicamente noi «presuren» și «succinil»".

Ședința din 10.V.1962

Cecilia Pavel: „Cîteva incompatibilități întîlnite la farmacia nr. 68 Oradea".
Cornelia Vintilă: „Medicamente noi «artherenol»".

Ședința din 28.VI.1962

Cornelia Vintilă: „Corectarea acidozei prin soluția sterilă de acetat de sodiu".
Maria Ciocan: „Medicamente noi «dianabol» și «leuco 4»".

La 12.V.1962 a fost înființat cercul de referate al farmaciștilor din raionul Ineu.

La 25.V.1962 a fost înființat cercul de referate al cadrelor medii.

TABLE OF CONTENTS

Pag.

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

A. Moldovan. — Stabilization of injectable solutions containing CO_3'' and HCO_3' ions. . 641

Maria Repta — Contributions to the pharmacognostic study of some species of the genus Symphytum 645

Dr. G. Feszt, E. Rácz-Kotilla, Dr. I. Bércz, G. Rácz — The diuretic action of hibiscus extracts **(Hibiscus trionum L.)** 651

TECHNIQUE. RATIONALIZATION OF WORK

N. Maximescu, Elena Grigoriu — Certain fluid pharmaceutic products containing difficultly soluble substances obtained with polysorbate 80. 657

Prof. **C. Popescu, Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Cornelia Fica,** Dr. **A. Pandele,** Dr, **D. Gherculescu** The use of orthoxychinolein undecilinate in gynecology. 667

Al. Matei, E. Pavel, Doina Bratu, Elena Ionescu, Rodica Baltazar, Iulia Vasilescu, Ivona Georgescu Ioana Popescu — Solutions for certain pharmaceutic technical problems. . . . 673

PHARMACOPOIEA

Verona Ionică, Dr. **E. Savopol, Florica Mihăilescu, Natalia Vitec** — Determination of the limits of alcoholic concentration in tinctures and extracts 683

INFORMATION

REVIEWS

REPORTS

INHALTSANGABE

Seite

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE FORSCHUNGEN

A. Moldovan — Die Stabilisierung der Injektionslösungen mit CO_3'' und $HCO^{3'}$ — Ionen. . 641

Maria Repta — Zum pharmakognostischen Studium gewisser Spezies aus der Familie Symphytum. 645

Dr. **G. Feszt, Elisabeta Rács-Kotilla,** dr. **I. Bérczi, G. Rácz** — Die diuretische Wirkung der Extracte von Hibiscus trionum L. 651

TECHNIK. ARBEITSRATIONALISIERUNG

N. Maximescu, Elena Grigoriu — Erzielung flüssiger pharmazeutischer Formen mit schwer löslichen Stoffen mit Hilfe von Polysorbit 80. 657

Prof. **C. Popescu, Cl. Brăileanu, V. Stănescu, Cornelia Fica,** dr. **A. Pandele,** dr. **D. Gherculescu** — Der Gebrauch Orthoxychinoleinundezillinat in der Gynäkologie. . . . 667

Al. Matei, E. Pavel, Doina Bratu, Elena Ionescu, Rodica Baltazar, Iulia Vasilescu. Ivona Georgescu, Ioana Popescu — Lösung gewisser Fragen der pharmazeutischen Technik. . . 673

PHARMAKOPÖE

Verona Ionică, dr. **E. Savopol, Florica Mihăilescu, Natalia Vitec** — Festsetzung der Alkoholgrenzkonzentration bei Tinkturen und Extrakten 683

INFORMATIONEN

BUCHBESPRECHUNGEN

REFERATE

1963
38

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕЕДОВАНИЯ

А. Молдован — Стабилизация инъецируемых растворов, содержащих ионы CO_3'' и HCO_3' . . . 641

Мария Репта — К вопросу фармакогностического изучения некоторых разновидностей из рода *Symphytum* . . . 645

Г. Фест, Елизабета Рац-Котилла, И. Березц, Г. Рац — Диуретическое действие экстрактов *Hibiscus trionum* L. . . . 651

ТЕХНИКА. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

Н. Максимеску, Елена Григореску — Выработка ряда жидких фармацевтических форм с трудно растворимыми веществами с помощью полисорбата 80 657

К. Попеску, К. Брэиляну, В. Стэнеску, Корнелия Пика, А. Панделе, Д. Геркулеску — Использование ундецилината и ортоксихинолеина в гинекологии . . . 667

А. Матей, Е. Павел, Дойна Брату, Юлия Василеску, Елена Ионеску, Родика Балтазар, Ивона Джорджеску, Иоана Попеску — Разрешение ряда вопросов фармацевтической техники . . . 673

ФАРМАКОПЕЯ

Верона Ионика, Е. Савопол, Флорика Михэйлеску, Наталия Витек — Установление пределов концентрации спирта в тинктурах и экстрактах . . 683

ИНФОРМАЦИИ

РЕЦЕНЗИИ

РЕФЕРАТЫ

SOMMAIRE

Pag.

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Pharm. **A. Moldovan** — La stabilisation des solutions injectables contenant des ions CO_3 et HCO_3' 641

Pharm. **Maria Repta** — Contributions à l'étude pharmacognostique de certaines espèces du genre Symphytum . . . 645

Dr. **Gh. Feszt**, pharm. **Elisabeta Rácz-Kotilla**, dr. **I. Bérczi**, pharm. **G. Rácz** — L'action diurétique **des extraits de Hibiscus trionum L.** . . . 651

TECHNIQUE. RATIONALISATION DU TRAVAIL

Pharm. **N. M. Macsimesco**, pharm. **Elena Grigoriu** — La réalisation de certaines formes pharmaceutiques liquides au moyen des substances difficilement solubles par l'intermediaire du polysorbate 80 . . . 657

Prof. **C. Popesco**, pharm. **Cl. Brăileanu**, pharm. **V. Stănesco**, pharm. **Cornelia Fica**, dr. **A. Pandele**, dr. **D. Gherculesco** — L'utilisation de l'undécylénate d'orthoxyquinoléine en gynécologie 667

Pharm. **Al. Matei**, pharm. **E. Pavel**, pharm **Doina Bratu**, **Elena Ionesco**, pharm. **Rodica Baltazar**, pharm. **Iulia Vasilesco**, pharm. **Ivona Georgescu**, pharm. **Ioana Popescu** — La solution de certains problèmes de technique pharmaceutique . . . 673

PHARMACOPÉE

Pharm. **Verona Ionica**, dr. **R. Savopal**, pharm. **Florica Mihăilesco**, pharm. **Natalia Vitec** — La détermination des limites de la concentration alcoolique des teintures et extraits . . 683

INFORMATIONS

ANALYSES

REVUE

FARMACIA Nr. 11/1962

SUMAR

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Pag.

Farm. **A. Moldovan** — Stabilizarea soluțiilor injectabile conținînd ioni CO_3'' și HCO_3' 641

Farm. **Maria Repta** — Contribuții la studiul farmacognostic al unor specii din genul *Symphytum* 645

Dr. **Gh. Feszt**, farm. **Elisabeta Rácz-Kotilla**, dr. **I. Bérczi**, farm. **G. Rácz** — Acțiunea diuretică a extractelor de *Hibiscus trionum* L. (zămoșiță) 651

TEHNICĂ ȘI RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. **N. Macsimescu**, farm. **Elena Grigoriu** — Realizarea unor forme farmaceutice lichide cu substanțe greu solubile prin intermediul polisorbatului 80 657

Prof. **C. Popescu**, farm. **Cl. Brăileanu**, farm. **V. Stănescu**, farm. **Cornelia Fica**, dr. **A. Pandele**, dr. **D. Gherculescu** — Folosirea undecilenatului de ortooxichinoleină în ginecologie 667

Farm. **Al. Matei**, farm. **E. Pavel**, farm. **Doina Bratu**, farm. **Elena Ionescu**, farm. **Rodica Baltazar**, farm. **Iulia Vasilescu**, farm. **Ivona Georgescu**, farm. **Ioana Popescu** — Rezolvarea unor probleme de tehnică farmaceutică 673

FARMACOPEEA

Farm. **Verona Ionică**, dr. **E. Savopol**, farm. **Florica Mihăilescu**, farm. **Natalia Vitec** — Stabilirea limitelor concentrației alcoolice la tincturi și extracte 683

RECENZII

REFERATE

DIN ACTIVITATEA UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE

I. P. 2 c. 4182

Lei 6

E 2159
R
REZERVA

Farmacia

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), farm. dr. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. GH. DAIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, farm. M. VASILESCU

12

Decembrie 1962

EDITURA MEDICALĂ

CONTENTS

GENERAL REPORTS

Pag.

V. Zotta, Ana Serper, Margareta Popescu — Monoaminoxidase inhibitory drugs 705

ORIGINAL PAPERS. EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

Maria Retezeanu, C. Constantinescu — Contributions to the study of variations in the weight of vegetal drugs due to storing 717

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — Contributions to the study of furnanchrome determinations in the fruit of Ammi visnaga L. 737

THE TECHNIQUE AND RATIONALIZATION OF WORK

I. Popa, T. Stan — The use of P-hydroxyazobenzensulfonamide as a standard unit for the quantitative determination of nitrogen oxides and nitrites 745

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — Quantitative determination of alkaline powders . . 751

A. Schweiger, A. Spitzer, V. Popovici — Volumetric determination of chloramphenicol in suppositories . . . . : 755

REPORTS

TABLE OF CONTENTS FOR THE YEAR 1962 OF THE JOURNAL „FARMACIA"

INHALTSANGABE

ALLGEMEINREFERATE

Seite

V. Zotta, Ana Serper, Margareta Popescu — Medikamente, welche die Monoaminoxydase hemmen . 705

ORIGINALARBEITEN. EXPERIMENTELLE FORSCHUNGEN

Maria Retezeanu, C. Constantinescu — Zum Studium der durch Konservierung verursachten Gewichtsschwankungen der vegetabilischen Drogen 717

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — Beiträge zum Studium der Dosierung der Furanochromone aus den Früchten von Ammi visnaga L. 737

TECHNIK UND ARBEITSRATIONALISIERUNG

I. Popa, T. Stan — Die Anwendung der p-Hydroxyazobenzensulfonamide als Maßstab für die mengenmäßige Bestimmung der Stickstoffoxyde und der Stickstoffverbindungen . . 745

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — Mengenmäßige Bestimmung alkalischen Pulvers. . 751

A. Schweiger, A. Spitzer, V. Popovici — Volumetrische Bestimmung des Chloramphenicols in Suppositorien , ... , , 755

REFERATE

INHALTSANGABEN DER ZEITSCHRIFT „FARMACIA" DES JAHRGANGS 1962

ORSZ. MŰSZ. KÖNYVTÁR ÉS DOKUM. KÖZPONT 1983

F A R M A C I A

REVISTA A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA POPULARĂ ROMÎNĂ
Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telefon 14.10.82

VOLUMUL X Nr. 12 DECEMBRIE 1962

Medicamente inhibitoare ale monoaminoxidazei

Dr. **V. Zotta**, farm. **Ana Serper**, farm. **Margareta Popescu**

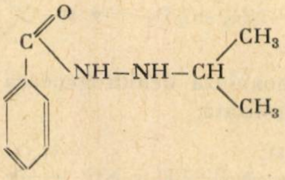
Cercetările din ultimii ani au scos la iveală o nouă clasă de medicamente, din ce în ce mai mult folosite în terapeutica modernă. Este vorba de compuşi cu acţiune de inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO) folosiţi în special :

— în psihiatrie, pentru înlăturarea stărilor depresive şi melancolice, caracterizate prin pierderea elanului vital, inhibiţie psihomotorie, stări de nelinişte etc. ;

— în cardiologie, pentru prevenirea şi tratamentul anginei pectorale, fiind utile şi în cazurile însoţite de hipertensiune ;

— în medicina generală, în deficienţe anabolice, algii de origine diversă, arterite ale membrelor inferioare, akinezie parkinsoniană etc.

Introducerea în terapeutică a acestor medicamente se datoreşte lui E. A. Zeller care a arătat, pentru prima oară în 1952, că un derivat al acidului izonicotinic şi anume 1-izonicotinoil-2-izopropil-hidrazina (Iproniazid, Marsilid) inhibă puternic, atît *in vitro*, cît mai ales *in vivo* monoaminoxidaza, o enzimă prezentă în numeroase ţesuturi, creier, ficat, mucoasa intestinală, tub renal etc.



Iproniazid

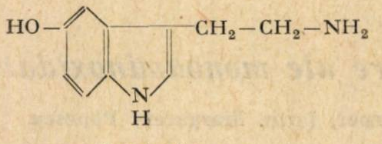
Acest produs, derivat al hidrazidei izonicotinice, a fost sintetizat, alături de mulţi alţii, în dorinţa de a obţine compuşi mai activi în tratamentul tuberculozei, care să permită realizarea unor concentraţii umorale foarte ridicate şi durabile şi să fie mai bine toleraţi de organism.

Iproniazidul a fost folosit, în special, în tratamentul tuberculozei osoase ; produsul s-a dovedit însă a fi inferior hidrazidei izonicotinice. In cursul tratamentului s-au observat unele efecte secundare de excitaţii şi euforie, care apar foarte net la dozele necesare pentru obţinerea efectului terapeutic în tuberculoză. Aceste efecte secundare au constituit indicii preţioase pentru iniţierea unor noi cercetări, care au avut ca rezultat introducerea în terapeutica stărilor depresive a medicamentelor inhibitoare a monoaminoxidazei al căror prototip este acest derivat disubstituit al hidrazinei.

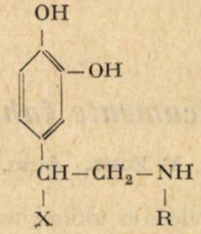
Monoaminoxidaza (MAO) descoperită în 1928 de Bernheim şi Hare a fost descrisă iniţial ca o tiraminoxidază şi pusă în evidenţă în numeroase ţesuturi. Intim legată de structura celulei se presupune că este localizată în mitocondrii. Încercările de a o izola au dus la pierderea activităţii sale.

În organism, intervine în degradările aminelor endogene : Serotonina (5-hidroxitriptamina), adrenalina, noradrenalina, DOPA-amina (3-hidroxitiramina) etc.

Deşi multe aspecte nu sînt încă binecunoscute se ştie, totuşi, că aceste substanţe joacă un rol fundamental şi că unele efecte se situează la nivelul funcţiunii cerebrale şi a dinamicii circulaţiei.



Serotonina
(5-hidroxitriptamina)



Adrenalina X= –OH ; R= –CH_3
NoradrenalinaX= –OH ; R=H
DOPA-amina X=H ; R=H

Mecanismul acţiunii de degradare a acestor amine endogene este explicat printr-o dezaminare oxidativă a alchil-sau aralchilaminelor, atomul de azot fiind eleminat sub formă de amoniac, iar gruparea amino fiind înlocuită cu o funcţie aldehidică.

$$R-CH_2-\overset{+}{N}H^3 + O_2 + H_2O \longrightarrow R-C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix} + \overset{+}{N}H_4 + H_2O_2$$

$$H_2O_2 \longrightarrow H_2O + \tfrac{1}{2}O_2$$

sau simplificînd :

$$R-CH_2-\overset{+}{N}H_3 + \tfrac{1}{2}O_2 \longrightarrow R-C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix} + \overset{+}{N}H_4$$

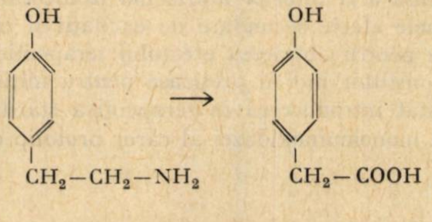
Se pare, că monoaminoxidaza dehidrogenează mai întîi gruparea amino la imino, care este imediat hidrolizată.

$$R-CH_2-NH_2 \xrightarrow{-H_2} R-CH=NH \xrightarrow{+H_2O} R-C\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow H\end{matrix} + NH_3$$

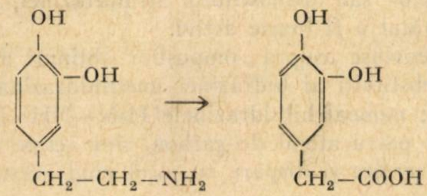
Aldehidele rezultate pot fi oxidate la acizi sau reduse la alcooli de către alte enzime. Se cunosc *in vitro* oxidarea fenil-etilaminei la acid fenilacetic :

$$C_6H_5-CH_2-CH_2-NH_2 \longrightarrow C_6H_5-CH_2-COOH.$$

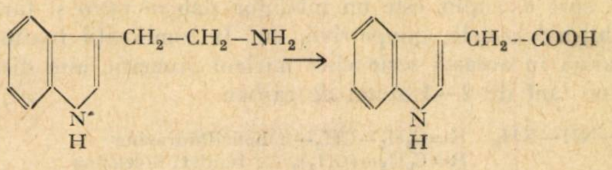
Tiramina la acid parahidroxifenilacetic



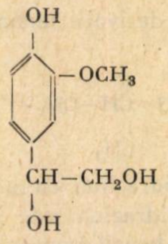
DOPA-mina la acid 3,4-dihidroxifenilacetic :



Triptamina la acid indol-acetic



De asemenea, se cunoaşte reacţia de reducere prin care rezultă 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, metabolit al noradrenalinei şi adrenalinei, izolat din urină.



3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol

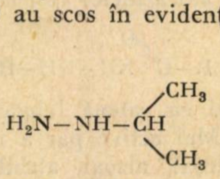
Produşii de degradare ai aldehidelor pot lua parte şi la alte reacţii. De exemplu : formarea pigmenţilor.

Mecanismul de acţiune al inhibitorilor MAO nu este încă bine clarificat ; se pare că administrarea unui inhibitor al acestei enzime provoacă între altele o mărire a concentraţiei în monoamină (serotonina, noradrenalina etc.) care nemaifiind distruse se acumulează în organism. Cînd concentraţia atinge un anumit nivel este determinată o stimulare. Se ştie, de altfel, că serotonina are un rol important în procesele cerebrale şi că anumite tulburări sînt legate de o scădere a concentraţiei acesteia.

★

Iproniazida, care reprezintă capul de serie a acestei categorii de compuşi, este un inhibitor puternic, atît *in vitro,* cît şi *in vivo,* al monoaminoxidazei. Acţiunea sa este competitivă şi ireversibilă.

Cercetările întreprinse în scopul stabilirii relaţiilor dintre structura chimică şi acţiunea de inhibare a MAO au scos în evidenţă partea activă a moleculei, şi anume izopropilhidrazina.



Izopropilhidrazina

Această observație a fost punctul de plecare pentru prepararea unor serii întregi de derivați mono- sau disubstituiți ai hidrazinei, simetrici și asimetrici dintre care unii s-au arătat a fi foarte activi.

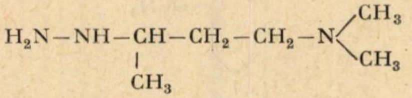
Din studiile întreprinse asupra compușilor obținuți au reieșit următoarele : dintre derivații monosubstituiți ai hidrazinei, metilhidrazina $H_2N—NH—CH_3$ nu prezintă nici un interes ; monoalchilhidrazinele $H_2N—NH—R$, la care radicalul este format din doi pînă la patru atomi de carbon, sînt active. Activitatea scade însă pe măsură ce radicalul crește și dispare cu totul cînd acesta are 8 atomi de carbon. $R = —C_8H_{17}$.

Înlocuirea radicalului alchilic cu un ciclu aromatic duce la compuși inactivi. Fenilhidrazina, spre exemplu, este un inhibitor slab *in vitro* și fără efect *în vivo.*

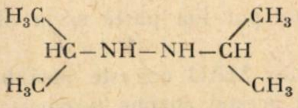
Aril-alchil-hidrazinele, dimpotrivă, duc la combinații foarte active. Activitatea este maximă în această serie cînd nucleul aromatic este distanțat de restul hidrazinic cu un lanț de 2—3 atomi de carbon.

$R-NH-NH_2$ $R=C_6H_5-CH_2-$: benzilhidrazina
$R=C_6H_5-(CH_2)_2-$: feniletilhidrazina
$R=C_6H_5-CH_2-CH(CH_3)-$: β-fenilizopropilhidrazina

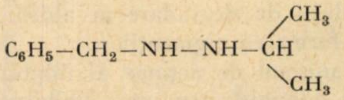
Inhibitori puternici sînt și derivații monosubstituiți ai hidrazinei cu grupări bazice în catena laterală.



Derivații disubstituiți ai hidrazinei cu radicali alchilici sau aril-alchilici sînt inhibitori puternici. Diizopropilhidrazina este tot atît de activă ca și derivatul monoizopropilic. De asemenea benzil-izopropil-hidrazina are acțiune puternic inhibitoare.

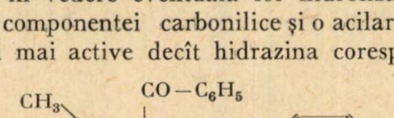


Diizopropilhidrazina

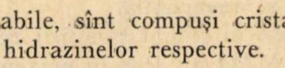


Benzil-izopropil-hidrazina

Este de așteptat ca hidrazonele să aibă aceeași activitate ca și hidrazinele corespunzătoare, avînd în vedere eventuala lor hidroliză în organism. R—NH—N=CH—R. Natura componentei carbonilice și o acilare a derivaților hidrazonici duce însă la combinații mai active decît hidrazina corespunzătoare.



Hidrazidele, mult mai stabile, sînt compuși cristalini și prezintă avantajul unei toxicități mai mici decît a hidrazinelor respective.



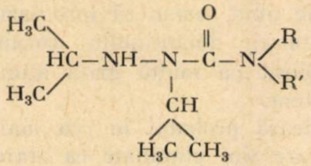
Hidrazidele acizilor grași cu catenă lungă sînt puțin active, probabil din cauza scăzutei lor solubilități. Mai active par a fi hidrazidele acizilor nesaturați. Introducerea unor grupări hidroxi, alcoxi, alchil-mercapto etc. aduce în anumite cazuri o creștere a activității.

Printre hidrazidele acizilor aromatici se întîlnesc substanțe active. Introducerea unor grupări hidroxil-fenolice duce la compuşi mai puțin activi. De asemenea, substituția pe nucleul aromatic în poziția orto, micşorează mult activitatea. Aralchilhidrazidele sînt mult mai active decît alchilhidrazidele.

Unele hidrazide ale anumitor acizi heterociclici sînt inhibitoare foarte puternice ; de exemplu derivații acizilor piridincarbonic şi izoxazolic. De asemenea, hidrazidele unor acizi derivați de furan sau tiofen au acțiune certă. Mai puțin, dar totuşi nu lipsite complet de activitate, sînt hidrazidele unor acizi cu nucleu pirazolic şi triazolic.

La hidrazidele aminoacizilor se observă o diferență de acțiune la antipozii optici. De obicei, derivații formelor „L" naturali sînt mai active decît cele „D". Această diferență apare în mod evident pentru hidrazida acidului glutamic, alanină etc.

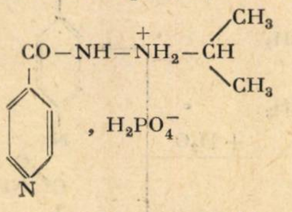
Acilarea alchilhidrazinelor cu grupări carbamil conduce la semicarbazide dintre care unele, în special acelea de tipul formulei alăturate au acțiune puternică de inhibare asupra MAO. Tiosemicarbazidele respective au şi ele o acțiune evidentă.



R=H, alchil sau aril.

Dintre derivații mai importanți se pot cita :

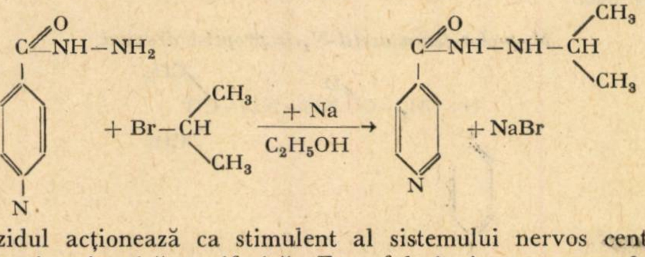
N_1-izonicotinoil-N_2-izopropil-hidrazina



Iproniazid, Marsilid

Produsul este folosit în special sub forma de fosfat. Baza este un compus cristalin, uşor solubil în apă şi în alcool. P.t. = 112—113° (benzen + ligroină), pH soluției apoase aproximativ 6,7. Formează un diclorhidrat cristalizat $C_9H_{13}N_3O \cdot 2HCl$ cu p.t. = 227—228° desc. (alcool izopropilic), uşor solubil în apă, cu reacție foarte acidă.

Se obține prin tratarea hidrazidei acidului izonicotinic cu bromură de izopropil în mediu de alcool absolut şi în prezența sodiului metalic.



Iproniazidul acționează ca stimulent al sistemului nervos central avînd şi activitate simpaticomimetică periferică. Este folosit în tratamentul stărilor de-

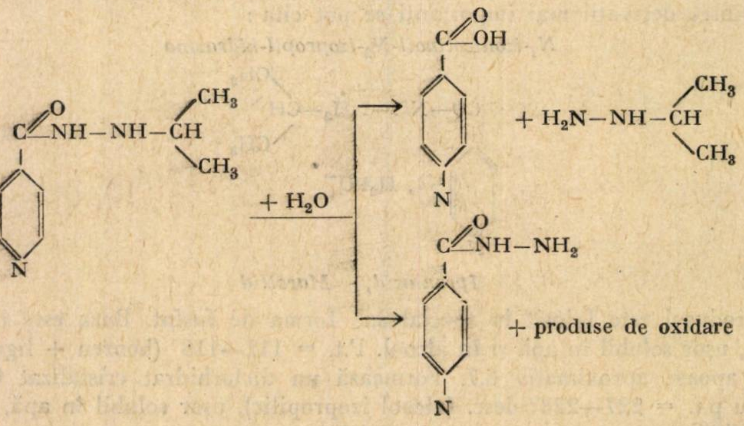
presive : depresiuni melancolice, reacționale și nevrotice de involuție și senilitate, astenie, psihoze maniacodepresive, inhibiție psihomotorie, tristețe, stări de neliniște, sentimente de culpabilitate și lipsă de demnitate.

Activitatea produsului în angina pectorală este tot atît de importantă ; se obțin rezultate spectaculoase în stările de angină severă și rebelă și în angina cu caracter cronic. Este, de asemenea, util în cazurile însoțite de hipertensiune ; bolnavul trebuie să evite eforturile fizice exagerate.

Se administrează oral 30—50 mg pe zi, fracționate de obicei în 3 doze. Produsul trebuie administrat cu grijă și dozele individualizate, deoarece prezintă o oarecare toxicitate și unele efecte secundare. În special la supradozaj s-au observat : ataxie, scăderea tonusului muscular, hipertensiune, tuburări de acomodare, dureri de cap, euforie, confuzii, agitație, transpirație, pete roșii, dispnee. nevralgii, edeme, leziuni hepatice și anemie hipocromă. Cel mai grav efect toxic este icterul care, atunci cînd apare, trebuie considerat ca un semn că poate urma o fulgerătoare hepatită cu urmări fatale.

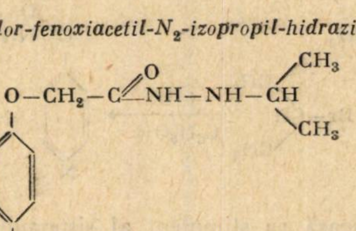
Produsul este contraindicat bolnavilor cu tulburări hepatice ; nu trebuie administrat epilepticilor și bolnavilor supraagitați. De asemenea, se va administra cu grijă celor cu leziuni renale. Trebuie ținut seama că iproniazidul mărește acțiunea alcoolului, a derivaților barbiturici, dolantinului, cocainei, novocainei, adrianolului (m-simpatol) și trebuie folosit cu multă grijă atunci cînd aceste medicamente sînt administrate concomitent.

În organism iproniazida se scindează probabil în cea mai mare parte în acid izonicotinic și izopropilhidrazina care sînt eliminate ca atare.



Mici cantități însă sînt eliminate, sub formă de hidrazidă izonicotinică, iar restul izopropil, sub forma unor produse de oxidare sînt prezente în urină, timp de 24 de ore.

N_1-p-clor-fenoxiacetil-N_2-izopropil-hidrazina

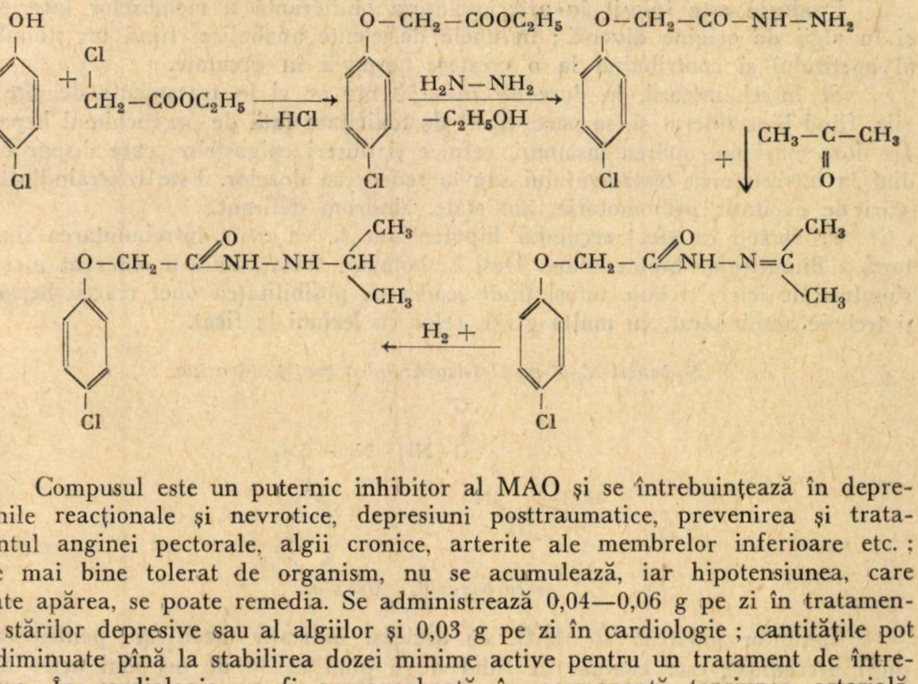


Sursum

Acest compus preparat de curînd este produsul de condensare între izopropilhidrazina, care aşa cum am arătat posedă ea însăşi proprietăţi de inhibare asupra monoaminoxidazei şi acidul p-clor-fenoxiacetic, cunoscut factor de creştere al vegetalelor. Derivaţii acizilor cunoscuţi ca reglatori de creştere a vegetalelor se dovedesc a avea interesante proprietăţi stimulante de tip nou, care se pare că sînt în raport cu activitatea fitohormonală a acizilor de la care derivă. Restul p-clor-fenoxiacetil este întîlnit, de altfel, în structura unor medicamente (Lucidril, Centrofenoxin) care, acţionînd selectiv la nivelul centrilor diencefalohipofizari şi asupra regiunilor corticale şi talamocorticale, posedă efecte neuroleptice puternice, restabilind echilibrul neurosecretor al unor centri importanţi şi corijînd dezechilibrele neuroendocrine.

Introducerea unor radicali deosebit de activi într-un derivat disubstituit simetric de hidrazină era de aşteptat să conducă la un compus foarte activ cu proprietăţi originale.

Produsul se obţine după o schemă de reacţie destul de simplă : prin tratarea p-clor-fenolului cu monocloracetat de etil ; se obţine p-clorfenoxiacetat de etil, care în prezenţa hidratului de hidrazină în mediu de etanol conduce la hidrazida respectivă. Prin condensare cu acetona se obţine hidrazona şi aceasta redusă catalitic conduce la izopropilhidrazida acidului p-clorfenoxiacetic.



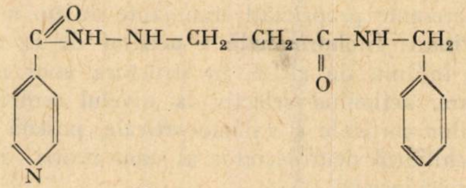
Compusul este un puternic inhibitor al MAO şi se întrebuinţează în depresiunile reacţionale şi nevrotice, depresiuni posttraumatice, prevenirea şi tratamentul anginei pectorale, algii cronice, arterite ale membrelor inferioare etc. ; este mai bine tolerat de organism, nu se acumulează, iar hipotensiunea, care poate apărea, se poate remedia. Se administrează 0,04—0,06 g pe zi în tratamentul stărilor depresive sau al algiilor şi 0,03 g pe zi în cardiologie ; cantităţile pot fi diminuate pînă la stabilirea dozei minime active pentru un tratament de întreţinere. În cardiologie va fi supravegheată în permanenţă tensiunea arterială. Este contraindicat în stările maniacale sau delirante.

★

Prezenţa radicalului izonicotinoil nu s-a arătat totuşi lipsită de interes, atunci cînd hidrazina este substituită simetric cu alţi radicali adecvaţi. Următorul

derivat al hidrazidei izonicotinice este un inhibitor foarte puternic al monoaminoxidazei.

1-Piridil-8-fenil-1, 6-dioxo-2, 3, 7-triazaoctan



Nialamid, Niamid.

Compus alb, cristalin, cu gust ușor amar, p.t. = 151—152°, relativ puțin solubil în apă (0,17 g%), ușor solubil în acizi diluați.

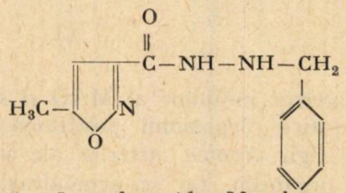
Produsul este folosit în psihiatrie, în combatrea stărilor depresive, afecțiuni mintale, depresiuni nevrotice, care însoțesc menopauza și unele afecțiuni cronice ; în psihiatria infantilă pentru întîrzieri psihomotorii, paraplegie spasmodică, hidrocefalie, mixedem, epilepsie (petit mal). La copiii de vîrstă școlară în apatii, stări de deprimare etc. În cardiologie, în angina pectorală pentru reducerea crizelor, calmarea durerilor, permițînd reducerea dozelor de nitroglicerină.

Produsul este folosit în arterioscleroza obliterantă a membrelor inferioare și în algii de origine diversă ; în unele deficiențe anabolice, fiind un stimulent al apetitului și contribuind la o creștere normală în greutate.

Se întrebuințează, în doze de 75—150 mg pe zi în tratamente de cîte 10 zile, fiind bine tolerat și, se pare, lipsit de toxicitate față de parenchimul hepatic. La doze mari pot apărea insomnii, cefalee și dureri epigastrice, care dispar imediat la întreruperea tratamentului sau la reducerea dozelor. Este contraindicat în stări de excitație psihomotorie, anxietate, sindrom delirant.

Provocînd ca efect secundar hipotensiune se va evita întrebuințarea simultană a diureticelor hipotensoare. Deși la bolnavii tratați nu s-a observat nici un simptom de icter, trebuie totuși ținut seama de posibilitatea unei reacții hepatice și trebuie administrat, cu multă grijă, celor cu leziuni la ficat.

N_1-benzil-N_2-(5-metil-3-izoxazolylcarbonil)-hidrazina



Isocarboxazid, Marplan

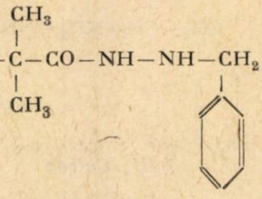
Inhibitor puternic al MAO, cu aceleași indicații specificate pentru compușii precednți ; este evaluat ca fiind de 6 pînă la 30 de ori mai activ decît iproniazida, care se ia drept termen de comparație în această clasă de medicamente și cu o toxicitate mult mai scăzută.

Efectele secundare, care apar în mod obișnuit la ceilalți compuși (constipație, dificultăți la urinare, amețeli), sînt mai rare și cedează imediat la reducerea dozelor.

Se administrează 30 mg pe zi în doză de atac, care se reduce apoi treptat în zilele următoare la 20 mg și chiar 10 mg pentru întreținere.

Tratamentul se face sub control strict și la primul semn de icter sau tulburări hepatice este întrerupt. În cardiologie se va controla foarte des tensiunea arterială. Este contraindicat la bolnavii cu leziuni acute sau evolutive la ficat, stări maniacale, psihoze cu agitații.

1-Pivaloil-2-benzil-hidrazina

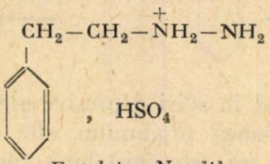


Tersavid

Inhibitor puternic al MAO, produsul este întrebuințat, atît în tratamentul depresiunilor psihonevrotice, cît mai ales în toate formele de angină pectorală. Reducînd crizele și durerile, produce o îmbunătățire a stării generale și permite micșorarea consumului de nitroglicerină fără a mai fi nevoie de un alt dilatator coronarian. Produsul este bine tolerat, fără a produce efecte secundare. Nu s-a semnalat nici icter, nici hipotensiune ortostatică. Este considerat foarte eficace, fiind indicat în tratamentul ambulatoriu prelungit.

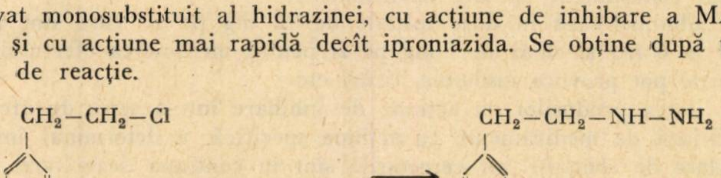
Posologia este individualizată. Se administrează inițial 150—300 mg în prima zi, fracționate în 3 doze la intervale egale, pentru ca în zilele următoare cantitatea să se reducă progresiv, pînă la stabilirea unei doze eficace de întreținere. Durata tratamentului variază între 2 săptămîni și 4 luni.

β-feniletilhidrazina (sulfat acid)



Fenelzin, Nardil

Derivat monosubstituit al hidrazinei, cu acțiune de inhibare a MAO, mai puțin toxic și cu acțiune mai rapidă decît iproniazida. Se obține după următoarea schemă de reacție.

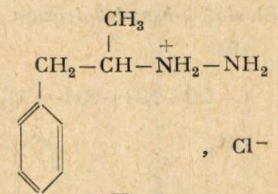


Baza liberă este transformată în sulfat acid prin simpla tratare cu acid sulfuric.

Se folosește, atît în depresiunile ușoare, cît și în cele severe, asociate unor boli cronice. Efectele secundare, hipotensiune, greață, constipație, sînt minore. Posologia variază după gravitatea afecțiunii și răspunsul la tratament. Se administrează inițial 45 mg pe zi (repartizate în 3 doze egale) pînă se obține efectul maxim, după care se micșorează cantitatea treptat pînă la 15 mg pe zi, doză de întreținere, care asigură menținerea efectului terapeutic.

Tratamentul se face sub observație medicală și se oprește la apariția efectelor toxice serioase, caracteristice acestei clase de medicamente, în special tulburări hepatice.

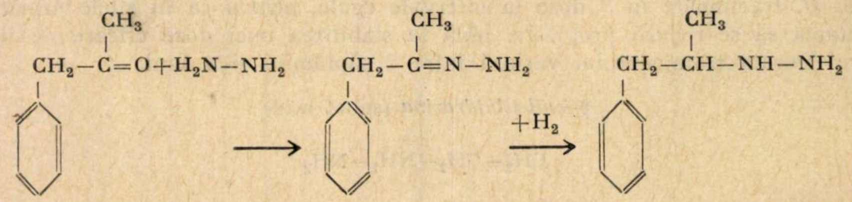
β-fenilizopropilhidrazina (clorhidrat)



PIH, Catron

Sintetizat inițial în scopul obținerii unui derivat simpaticomimetic mai eficient, produsul a cărui structură este asemănătoare cu a amfetaminei, în care gruparea amino este înlocuită cu un rest hidrazinic, s-a dovedit un ihibitor al MAO mai activ și mult mai puțin toxic decît iproniazida. Baza liberă este un lichid cu punctul de fierbere 82—86° ; clorhidratul întrebuințat în terapeutică prezintă punctul de topire 122—124°.

Pentru sinteza acestui produs se tratează fenilacetona cu hidrat de hidrazină, iar hidrazona obținută este redusă în mediu de etanol-acid acetic, în prezența oxidului de platină, drept catalizator.



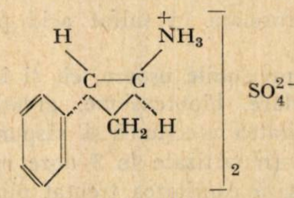
Produsul este întrebuințat în stări depresive asociate cu unele afecțiuni mintale și în hipertensiune. Acțiunea produsului este mult mărită în asociație cu alți compuși, dar acest lucru nu este încă bine cunoscut ; de aceea nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente.

Se administrează în doze inițiale de 12 mg pe zi, care sînt apoi reduse progresiv la 6 mg și chiar la 3 mg pe zi pentru menținerea efectului terapeutic. Doze mărite pot provoca insomnie, ticuri etc.

Utilitatea produșilor cu acțiune de inhibare într-o serie de afecțiuni, care nu beneficiază de medicamente cu acțiune specifică, a determinat investigații și în alte clase de compuși, iar cercetările sînt în continuă dezvoltare.

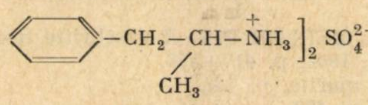
În ultimul timp, au intrat în terapeutică :

Trans-2-fenil-ciclopropilamina (sulfat)



Tranylcypromin, Parnat

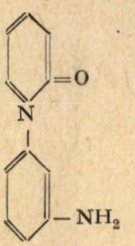
Inițial, produsul a fost sintetizat și încercat ca anorexigenic, dar este folosit mai puțin pentru aceasta. Ulterior, cînd inhibitorii monoaminoxidazei au dovedit un interes considerabil, a fost găsit util, avînd un bun potențial terapeutic, în tratamentul stărilor severe depresive. Produsul diferă de ceilalți inhibitori ai MAO, nefiind un derivat de hidrazină, ceea ce s-a dovedit a fi un avantaj în privința toxicității. În ceea ce privește structura chimică se remarcă imediat o oarecare asemănare cu amfetamina, cunoscutul stimulent al sistemului nervos central. Ca și la celelalte medicamente cu acțiune de inhibare asupra MAO efectul fenil-ciclopropilaminei se manifestă în mod normal după un oarecare timp. La unii bolnavi efectul apare în 2—3 zile, dar în cele mai multe cazuri este nevoie de o săptămînă sau chiar mai mult pînă se poate observa ameliorarea. Se poate spune chiar că răspunsul față de acest nou inhibitor al MAO este mai puțin prompt decît față de alți compuși.



Amfetamina

Se administrează cîte 10 mg de 2 ori pe zi. Dacă după 2 săptămîni nu apare efectul dorit, se măresc dozele la 30 mg pe zi. După apariția răspunsului, cantitățile se reduc treptat pînă la stabilirea unei doze de întreținere. Ca efecte secundare pot apărea uneori hipotensiune și insomnie.

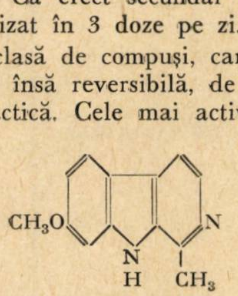
1-(m-aminofenil)-piridona



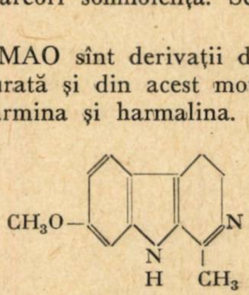
Amphenidon, Dornwal

Produsul este util în stările de anxietate și tensiune și chiar în tensiunea premenstruală. Ca efect secundar produce rareori somnolență. Se administrează 0,2—0,4 g divizat în 3 doze pe zi.

O altă clasă de compuși, care inhibă MAO sînt derivații de harman. Acțiunea lor este însă reversibilă, de scurtă durată și din acest motiv nu prezintă importanță practică. Cele mai active sînt harmina și harmalina.



Harmina



Harmalina

Înlocuirea grupării metoxi printr-un hidroxil micșorează puternic acțiunea inhibitoare.

Studiul medicamentelor inhibitoare ale monoaminoxidazei este la începutul său ; derivaţilor hidrazinici le-au urmat produşi din alte clase. Cercetările sînt în plină dezvoltare şi vor scoate, desigur, la iveală alţi compuşi cu activitate inhibitoare a MAO mai puternică şi cu toxicitate cît mai scăzută.

BIBLIOGRAFIE

ALLANBY K. D., COX A. G. C. — *Lancet,* 1961, ian., p. 138—139.

BIEL H. J. — *J. Amer. chem. Soc.,* 1958, nr. 80, p. 1 519.

BIEL H. J., DENKKER E. A., MITCHELL F. T., SPRENGLER P. E., CONWAY C. A., HONTA A. — *J. Amer. chem. Soc.,* 1959, nr. 81, p. 2 805—2 813.

COIRRE PAUL — *Patent fr.,* nr. 833 027.

CRISPS A. H., HAYS P. — *Lancet,* 1961, ian., p. 17.

DALLY P. J., RHODE P. — *Lancet,* 1961, ian., p. 18.

MC. MILLAN, LEONARD, MELTZER, KING — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.,* 1953 nr. 42, p. 457.

PLETSCHER A., GEY F. G., ZELLER P. — Fortschritte der Arzneimittelforschung, Ed. Birkhäuser, Basel, 1960, p. 417—558.

* * * — *Prod. pharm.,* 1961, martie, p. 148.

* * * — *Prod. pharm.,* 1961, p. 482.

Articol intrat în redacţie la 13.IX.1962

Indicele de clasificare : 615.779.93:577.158

FARMACIA
vol. X, nr. 12, anul 1962

Contribuţii la studiul variaţiilor în greutate ale drogurilor vegetale prin conservare

Farm. **Maria Retezeanu**, farm. **Corneliu Constantinescu**
Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Studiul pierderilor în greutate a drogurilor vegetale în timpul conservării a format obiectul unor cercetări destul de reduse la număr. Dintre aceste studii amintim în primul rînd pe acelea ale cercetătorului maghiar Szabó Gyula (15) care a urmărit, în funcție de umiditatea relativă a mediului de conservare și a temperaturii locului de depozitare, variația în greutate a o serie de droguri vegetale conservate în timp limitat. El a ajuns la concluzia că drogurile, la o umiditate relativă atmosferică de 38% și o temperatură de 12°, pierd în greutate, iar creșterea în greutate are loc la o umiditate de 71% și la o temperatură de 11°. El a mai constatat că drogurile cu o umiditate inițială scăzută au pierderile cele mai mici, iar drogurile păstrate în ambalaje mari au o pierdere mult mai mică decît aceleași droguri expuse la aer într-un strat subțire; astfel rădăcina de altea ambalată și ținută la o temperatură de 22° și o umiditate relativă a aerului de 61% pierde prin depozitare timp de 14 zile 0,71% din greutate, în timp ce același drog păstrat timp de 6 zile întins într-un strat gros de 5 cm pierde 2,95%, în aceleași condiții de umiditate și temperatură.

De asemenea mai amintim cercetările lui Kuns (8), care a ajuns la concluzia că drogurile vegetale cu umiditate inițială crescută înlesnesc, prin conservare, procesele de fermentație, influențînd astfel nu numai aspectul drogului, ci și conținutul lui în principii activi.

Heeger (7), abordînd aceeași problemă, precizează că un drog vegetal, chiar bine uscat, dacă este păstrat într-o atmosferă umedă absoarbe cantități apreciabile de apă. El recomandă pentru o bună conservare a drogurilor ca acestea să fie cît mai uscate, iar atmosfera de conservare să aibă variații cît mai mici de umiditate.

Paralel cu aceste studii, unii cercetători s-au preocupat și de condițiile ce trebuie să îndeplinească depozitele destinate conservării plantelor medicinale.

Înainte de a trece la prezentarea rezultatelor obținute de noi, socotim util să mai facem cîteva considerații în legătură cu condițiile ce trebuie să îndeplinească depozitele destinate conservării plantelor medicinale.

Blazek (1) și Heeger (7) recomandă ca depozitarea drogurilor să se facă în locuri bine uscate, aerisite, cu variații de temperatură și umiditate

cît mai mici, de preferință prevăzute cu instalații de aer condiționat, lipsite de praf și de lumina directă a soarelui.

Gammerman (5), Zemlinski (17) și în special Stoianov (14) menționează că cei mai mari dușmani ai drogurilor sînt: umezeala, căldura, murdăria și schimbarea bruscă a temperaturii mediului de depozitare. Tot el mai recomandă ca depozitele de medicamente să nu fie amplasate în apropierea mării, lacurilor, pădurilor, lîngă grajduri sau șosele prăfuite. Ferestrele să fie așezate pe pereți opuși, astfel ca în momentul deschiderii să se formeze curenți de aer. Deschiderea ferestrelor să se facă numai pe timp uscat, iar cînd umiditatea atmosferică crește ele să se închidă. Depozitele acoperite cu tablă trebuie să aibă poduri care să micșoreze căldura produsă de încingerea acoperișului. Podeaua să fie făcută din scînduri și așezată la o înălțime de 30—50 cm deasupra nivelului solului. Drogurile ambalate să se păstreze pe grătare de lemn, astfel ca aerul să poată circula uniform. Ferestrele trebuie să fie prevăzute cu plase de sîrmă, iar cele dinspre răsărit să fie acoperite pentru a se evita pătrunderea razelor de soare. În depozite se cere o curățenie perfectă, un control permanent al prezenței dăunătorilor și în special a rozătoarelor. Drogurile toxice și cele cu mirosuri pătrunzătoare să fie depozitate separat.

Golovko și Rojko (6) mai precizează că temperatura locului de conservare nu trebuie să depășească 20°.

La noi în țară, o dată cu preluarea de către stat a problemei valorificării plantelor medicinale, s-a impus și necesitatea unor studii în legătură cu conservarea lor. Printre acestea amintim în primul rînd lucrarea lui C. Constantinescu (3) care a determinat variația în greutate la o serie de droguri vegetale conservate în depozite neîncălzite.

Într-o lucrare anterioară (12) am prezentat rezultatele studiului nostru în legătură cu variația conținutului în principii activi la o serie de droguri vegetale prin conservare; în lucrarea de față, ca o continuare a acestei probleme, redăm rezultatele cercetărilor noastre în legătură cu variația în greutate a acestor droguri.

Cercetări personale

Studiile noastre s-au făcut asupra a 33 de droguri indigene și de import care au fost conservate timp de 3 ani în depozitele: Oficiul central farmaceutic, Oficiul farmaceutic al Capitalei, Oficiul farmaceutic regional Cluj și Oficiul farmaceutic regional Constanța.

În alegerea drogurilor luate în studiu s-a ținut seama atît de circulația lor în farmacii, de compoziția chimică, cît și de părțile din plantă folosite; astfel s-au luat în studiu rădăcini frunze, iarbă, flori, fructe, semințe, coajă etc.

Precizăm că depozitele în care au fost păstrate drogurile luate în cercetare îndeplinesc majoritatea condițiilor unei bune conservări: sînt încălzite în timpul iernii, au o aerisire corespunzătoare, mai intensă în timpul verii, sînt amplasate în locuri adecvate, cu excepția depozitului din orașul Constanța, care se află la 2 km de mare, și cu o încălzire sporadică în timpul iernii.

Metoda de lucru

Procedeul folosit de noi pentru stabilirea variațiilor în greutate s-a bazat pe determinarea, în mod continuu, a greutății drogurilor, a umidității atmosferice și temperaturilor interioare și exterioare timp de 3 ani. Ținînd seama că factorii principali care influențează variația în greutate a drogurilor vegetale sînt: umiditatea, temperatura, curenții de aer aflați la locul de conservare și care la rîndul lor sint în strînsă legătură cu gradul de umiditate și compoziția chimică a drogurilor, s-a căutat să se determine în permanență valoarea acestora, atît în București cît și la depozitele din Cluj și Constanța.

Determinarea temperaturii din depozite s-a făcut cu ajutorul termometrului de cameră, iar umiditatea atmosferică a mediului de conservare s-a efectuat atît cu ajutorul higrografului cu fir de păr, cît și cu termohigrograful și cu psihrometrul. Umiditatea drogurilor s-a stabilit inițial, iar apoi trimestrial, după metoda indicată în Farmacopeea Romînă, ed. VII.

În afară de conținutul în principii activi care a fost determinat de noi, compoziția chimică a drogurilor cercetate a fost luată din literatura de specialitate (10, 11, 16).

Datele privind umiditatea atmosferei exterioare au fost luate de la Institutul meteorologic central (2).

Cele mai multe droguri studiate erau în stare concisă, iar altele ca pulbere. După omogenizare, fiecare drog a fost repartizat în pungi de hîrtie căptușite cu hîrtie pergaminată, ambalaj citat și în literatură ca fiind corespunzător (4). Pungile au fost așezate pe rafturi, la o distanță de circa 30 cm de perete și cu spații între ele pentru a se asigura circulația aerului. Trimestrial, pungile au fost deschise pentru control și luare de probe. Paralel cu stabilirea umidității atmosferice, drogurile s-au cîntărit pentru a se calcula procentual pierderea în greutate, iar rezultatele s-au exprimat grafic.

Rezultate

Cercetările noastre ne-au condus la o serie de date pe care le-am înscris în graficele anexate (9), în care pe ordonată am prezentat variația procentuală în greutate a drogurilor vegetale, în funcție de umiditatea mediului de conservare, iar pe abscisă cele 12 luni ale anului. Fiecare grafic cuprinde datele obținute în cei 3 ani de studiu.

Din examinarea graficelor se constată, ca o concluzie generală, că drogurile vegetale prin conservare, indiferent dacă aceasta are loc în depozite încălzite sau neîncălzite, suferă pierderi și creșteri în greutate destul de apreciabile.

Analizînd factorii răspunzători de aceste variații în greutate pe care le suferă drogurile prin conservare, considerăm ca mai importanți:

— umiditatea relativă și temperatura mediului de conservare;

— compoziția chimică a drogurilor.

Umiditatea relativă și temperatura mediului de conservare

Datele din literatură precizează că atît plantele medicinale, cît și alte produse de origine vegetală, pentru a fi conservate și folosite un timp mai îndelungat, cel puțin de la o recoltă la alta, se aduc în stare de

anabioză — principiul vieții latente — ferindu-se astfel de alterare. Anabioza poate fi realizată prin mai multe metode. În general, la plantele medicinale se aplică metoda xeroanabiozei, adică îndepărtarea unei cantități din apa de constituție celulară a plantei cu ajutorul căldurii, astfel ca drogul obținut să nu conțină decît o umiditate cuprinsă între 12 și 14%.

Se știe că plantele medicinale pentru a-și păstra valoarea lor terapeutică (conținut constant în principii activi) trebuie ca în funcție de natura chimică, de acești principii activi, să fie uscate la temperaturi diferite astfel: pentru plantele uleio-eterice la 35—40° pentru cele care conțin glicozizi, alcaloizi la 50—60° etc. Totuși, la aceste temperaturi microorganismele și mai ales sporii lor nu sînt distruși, ci trec într-o stare de viață latentă. De asemenea numeroase cercetări au mai arătat că microorganismele nu se activează în organele de plantă cu o umiditate cuprinsă între 12 și 14% ; de asemenea ele nu se activează nici în cazul fructelor cu o umiditate cuprinsă între 18 și 24%, deoarece însăși concentrația lor ridicată în zahăr împiedică dezvoltarea microorganismelor. În schimb, și într-un caz, și într-altul, din moment ce produsul absoarbe din apa mediului înconjurător, iar umiditatea lui crește, microorganismele încep să învie, să se prolifereze și să producă alterarea produsului (13).

Considerăm impotrant să amintim că puterea vitală a diferitelor microorganisme poate varia de la cîteva zile pînă la 20 de ani, pentru sporii ciupercilor de mucegai (9).

În timpul păstrării, datorită proprietăților lor higroscopice, drogurile vegetale absorb apa dintr-o atmosferă umedă și o cedează, atunci cînd umiditatea relativă a mediului de conservare scade. Între umiditatea drogurilor și cea a mediului de conservare trebuie să existe un echilibru, care nu se stabilește decît atunci cînd puterea de reținere a plantelor pentru apă este egală cu puterea de absorbție a mediului pentru vaporii de apă. Din această cauză, între facultatea de absorbție a plantelor și vaporii de apă din atmosferă se produce un schimb continuu, pînă în momentul cînd echilibrul este stabilit.

Atît din lucrările altora, cît și din cercetările noastre, la o umiditate relativă a aerului din depozite de 60%, drogurile își păstrează, cu mici variații, greutatea constantă. Îndată ce umiditatea scade, drogurile pierd în greutate. Cu cît umiditatea mediului de conservare depășește limita menționată mai sus, drogurile absorb vaporii de apă din aer și cresc în greutate.

Analizînd graficele din fig. 1 și 2, în care sînt redate modificările în greutate ale drogurilor păstrate în depozitele din București, Cluj și Constanța, în comparație cu variația umidității relative a mediului de conservare, se observă, în linii mari, o strînsă corelație între ele. Astfel în lunile noiembrie-martie, cînd umiditatea relativă a aerului din spațiul de conservare scade sub 60%, datorită încălzirii depozitelor, se constată o micșorare destul de importantă în greutate a drogurilor. Îndată ce umiditatea atmosferică din depozit începe să crească, din cauza aerisirii permanente, lunile aprilie-octombrie, unele droguri revin la greutatea inițială, iar altele, avînd o mai mare putere de absorbție, cresc în greutate.

Încălzirea depozitelor în timpul iernii, precum și schimbul de aer intermitent dintre mediul exterior și interior au făcut ca drogurile să-și modifice greutatea inițială prin cedarea umidității absorbite în perioada aprilie-octombrie.

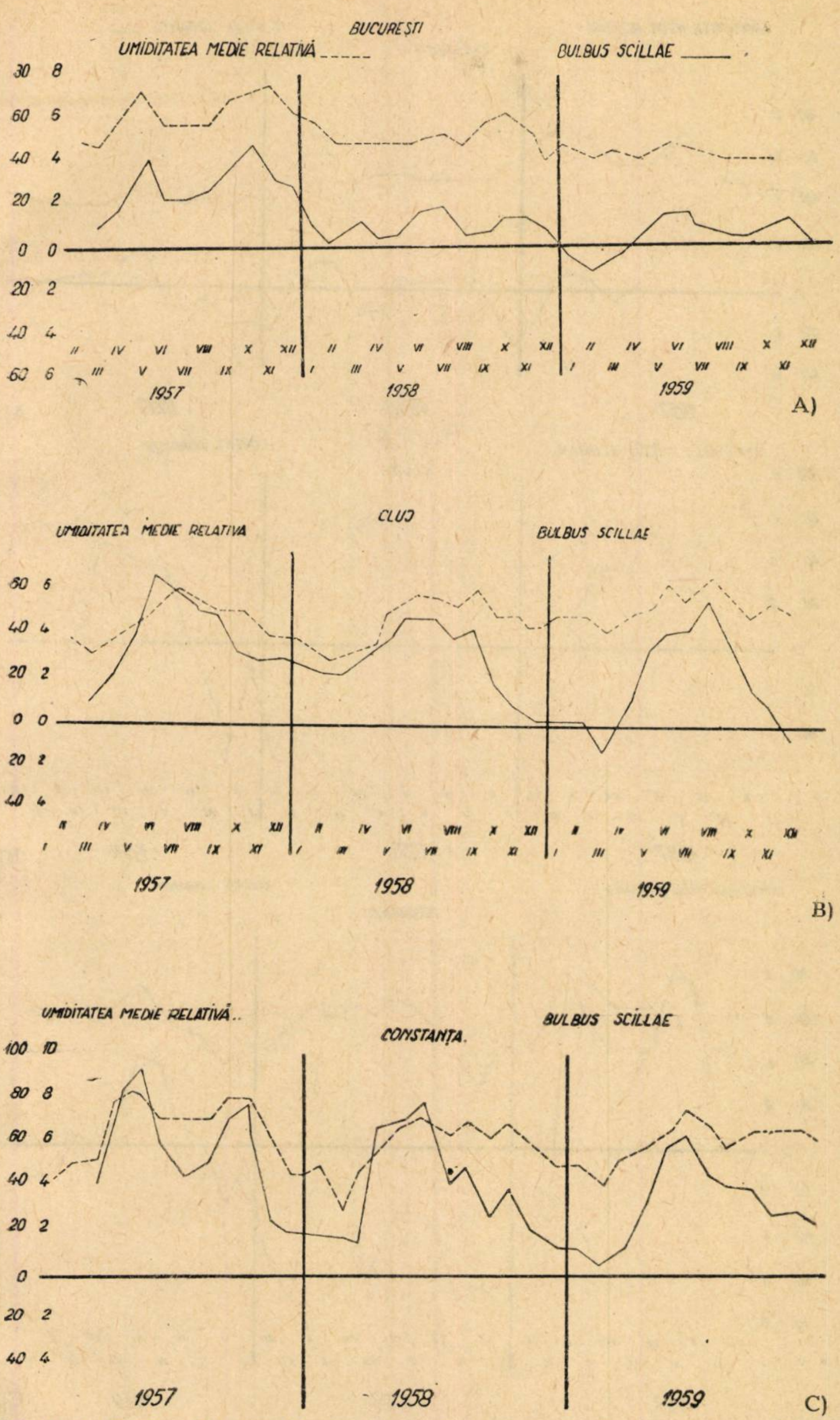


Fig. 1 A, B, C. — Variația în greutate a drogurilor în funcție de umiditatea mediului de conservare *(Bulbus scillae)*.

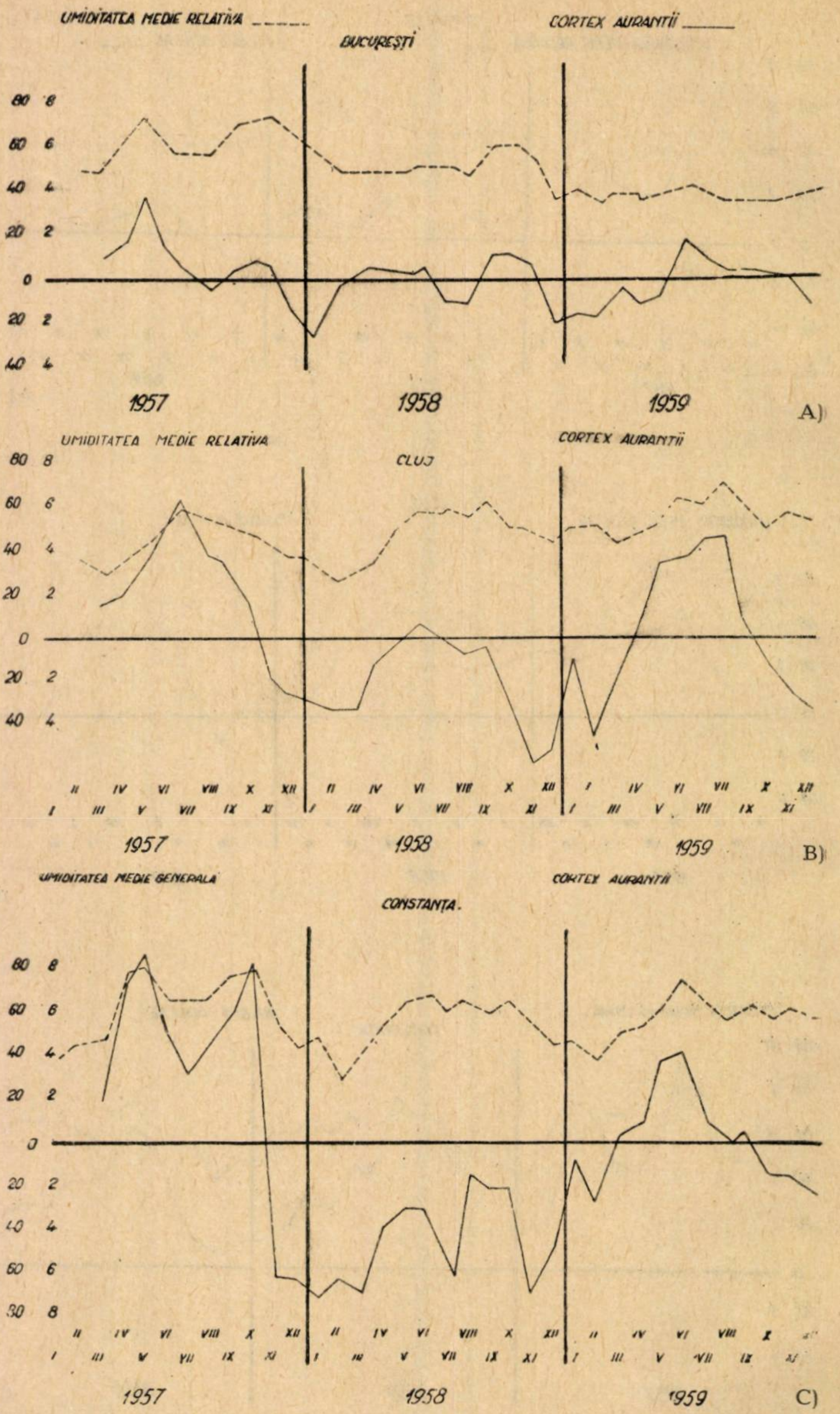


Fig. 2 A, B, C. — Variația în greutate a drogurilor în funcție de umiditatea mediului de conservare *(Cortex aurantii)*.

Din examinarea graficului din fig. 3, reprezentînd comparativ umiditatea relativă a mediului exterior cu cea a atmosferei din cele trei depozite, se observă diferențe destul de mari în lunile de iarnă și apropiere sau chiar suprapunere, începînd din primăvară și pînă în toamnă.

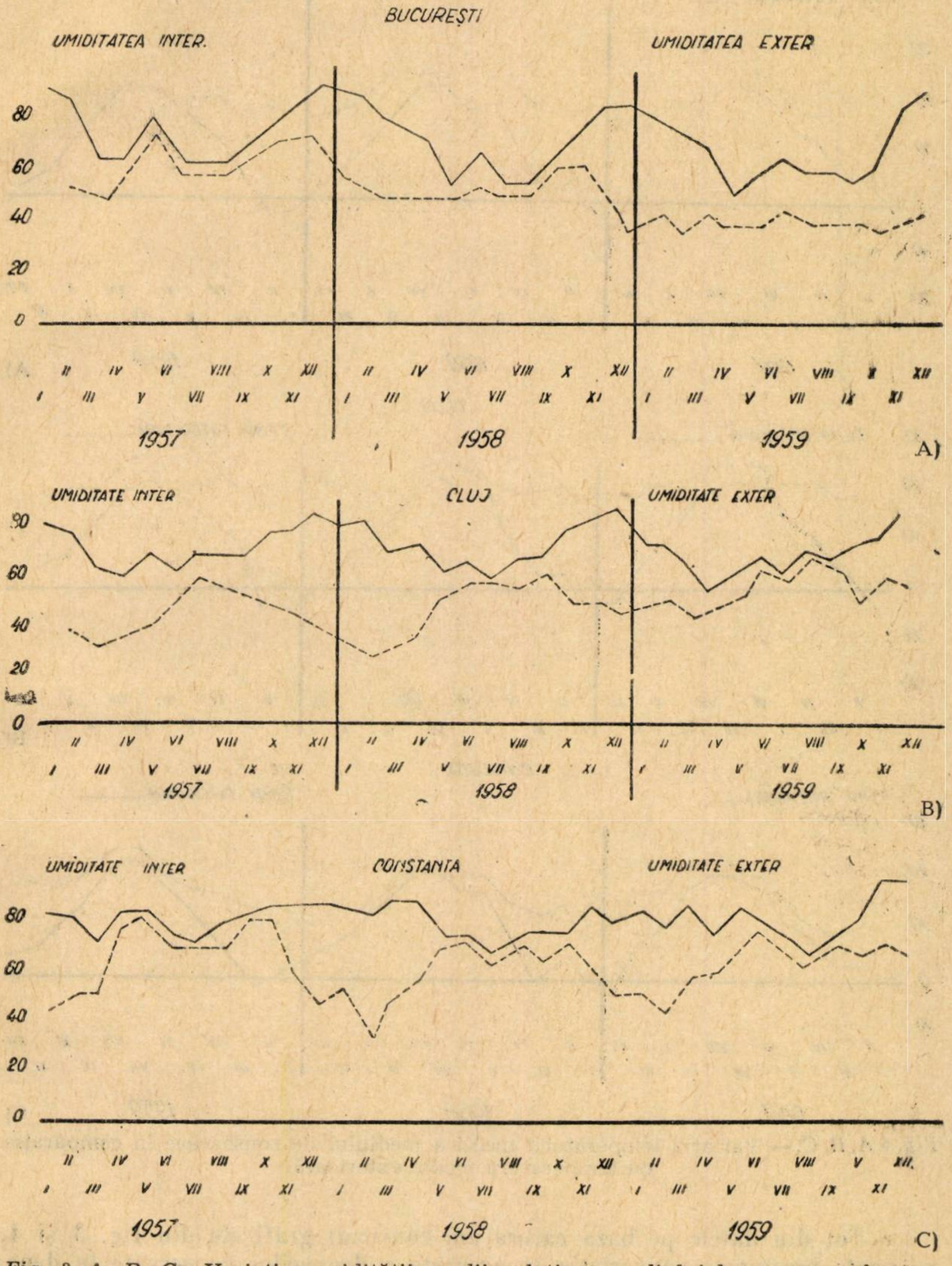


Fig. 3 A, B, C.—Variația umidității medii relative a mediului de conservare în comparație cu umiditatea medie relativă exterioară.

De asemenea din graficul din fig. 4 se constată diferențe apreciabile și în ceea ce privește comparația între temperatura mediului exterior și a celui interior.

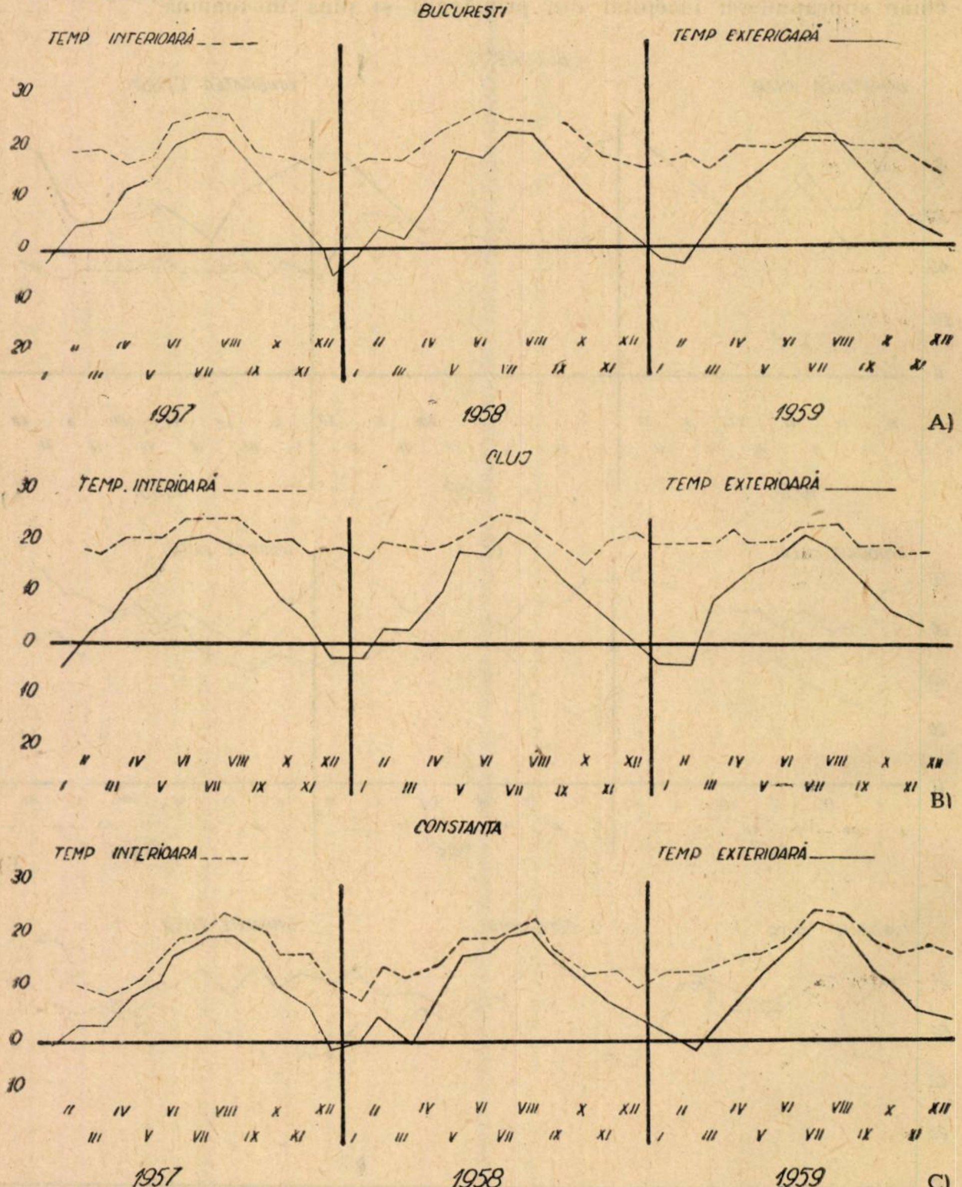


Fig. 4 A, B, C. — Variația temperaturii medii a mediului de conservare în comparație cu temperatura medie exterioară.

Tot din datele pe baza cărora am construit graficele din fig. 3 și 4, se poate presupune că variația în greutate a drogurilor conservate în depozite încălzite va fi diferită de cea a plantelor păstrate în încăperi neîncălzite.

Analizînd graficul din fig. 5, observăm că în timp ce în depozitele încălzite pierderile au loc în perioada noiembrie-martie, în depozitele neîncălzite pierderea apei de conservare din drogurile vegetale are loc în lunile de vară. Acest lucru se datorește faptului că în depozitele neîncălzite aerisirea se face în mod permanent atît vara, cît și iarna, schimbul de aer are loc în mod continuu, astfel că umiditatea medie a atmosferei de conservare

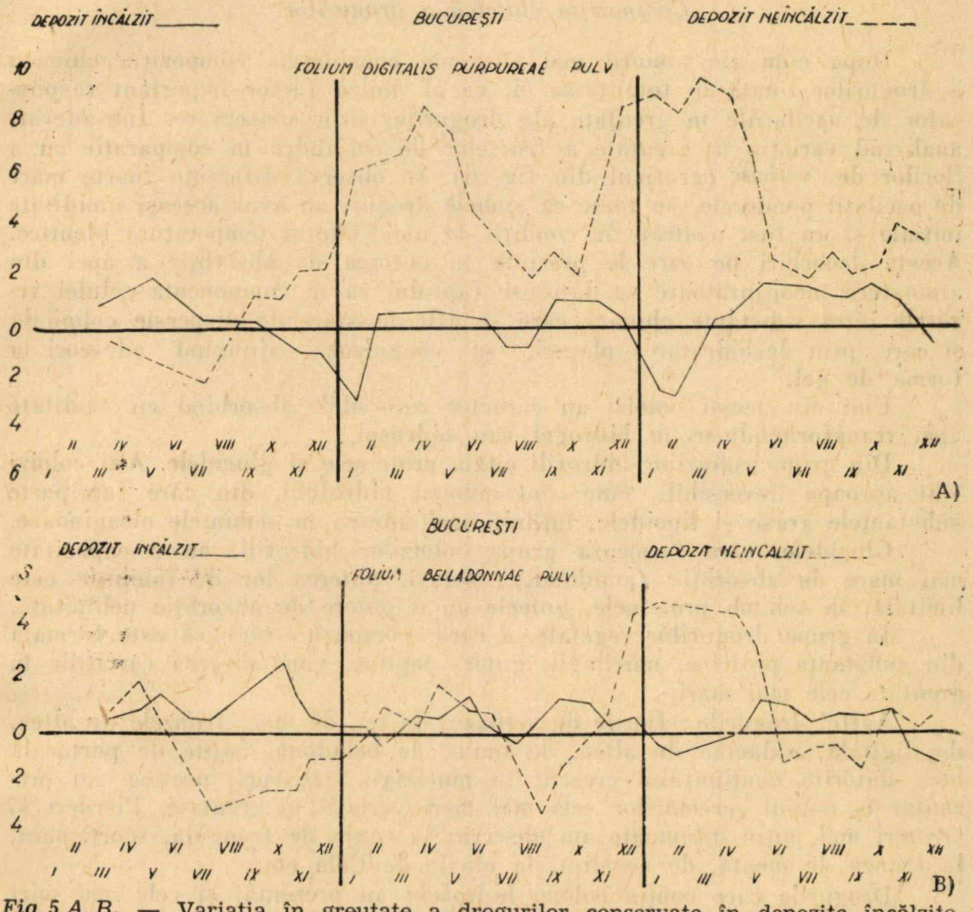


Fig. 5 A, B. — Variația în greutate a drogurilor conservate în depozite încălzite și neîncălzite.

este foarte apropiată de cea exterioară, în timp ce în depozitele în care au fost păstrate drogurile luate în studiu de noi aerisirea în timpul iernii se făcea din cînd în cînd, iar temperatura aerului interior are oscilație mică.

Începînd din luna aprilie și pînă în octombrie, depozitele Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale nu mai sînt încălzite, iar aerisirea se face în mod permanent. În această perioadă diferențele între umiditatea relativă a mediului de conservare și cea a atmosferei exterioare sînt foarte mici. În acest mod se explică de ce în perioada aprilie-octombrie drogurile depozitate au absorbit o cantitate mai mare de apă dînd naștere la creșteri în greutate.

Din analiza variației în greutate a drogurilor, în funcție de umiditatea mediului de conservare, se poate trage concluzia, valabilă pentru depozitele încălzite în timpul iernii, că drogurile conservate în aceste depozite suferă o pierdere în greutate în lunile noiembrie-martie, o revenire la greutatea inițială sau o creștere peste această greutate în lunile aprilie-octombrie.

Compoziția chimică a drogurilor

După cum am amintit mai sus, noi considerăm compoziția chimică a drogurilor, luată în totalitatea ei, ca al doilea factor important răspunzător de oscilațiile în greutate ale drogurilor prin conservare. Într-adevăr, analizînd variația în greutate a fructelor de coriandru în comparație cu a florilor de verbasc (graficul din fig. 6), se observă diferențe foarte mari de oscilații ponderale, cu toate că ambele droguri au avut aceeași umiditate inițială și au fost păstrate în condiții de umiditate și temperatură identice. Aceste deosebiri pe care le prezintă în puterea de absorbție a apei din atmosfera înconjurătoare se datoresc faptului că în componența celulei vegetale intră substanțe chimice care se află în stare de dispersie coloidală și care, prin deshidratarea plantei, se coagulează ajungînd adeseori la forma de gel.

Unii din acești coloizi au caracter reversibil, absorbind cu aviditate apa, transformîndu-se în hidrogel sau hidrosol.

Din grupa coloizilor hidrofili cităm proteinele și glucidele. Alți coloizi sînt aproape ireversibili, cum sînt coloizii hidrofobi, din care fac parte substanțele grase și lipoidele, întîlniți mai adesea în semințele oleaginoase.

Glucidele, care formează grupa coloizilor hidrofili, au o capacitate mai mare de absorbție (amidonul) ; totuși, puterea lor de inhibiție este limitată, în schimb proteinele, gumele au o putere de absorbție nelimitată.

În grupa drogurilor vegetale, a căror compoziție chimică este formată din substanțe proteice, mucilagii, gume, peptine, vom observa variațiile în greutate cele mai mari.

Astfel drogurile : florile de verbasc, de tei, de mac, frunzele de altea, de digitală, rădăcina de altee, de inulă, de beladonă, cojile de portocală etc., datorită conținutului crescut în mucilagii, zaharuri, pectine, au prezentat în cursul cercetărilor cele mai mari variații în greutate. Pierderi și creșteri mai puțin însemnate am observat la coaja de frangula, scorțișoară, la frunza de mentă, de eucalipt, la nucile de Cola etc.

Drogurile care conțin coloizi hidrofobi au prezentat și cele mai mici variații în greutate. Aceste variații se datorează faptului că, pe lîngă coloizii hidrofobi, fructele de umbelifere, semințele de mac, muștar etc. mai au și coloizi hidrofili, însă într-o cantitate redusă.

Din rezultatele cercetărilor noastre privind influența naturii chimice a substanțelor ce intră în compoziția celulei drogurilor vegetale se poate trage concluzia că drogurile al căror conținut celular este bogat în proteine, glucide, gume, cu o putere de absorbție pentru apă apreciabilă, prezintă cele mai mari variații în greutate. Drogurile cu un conținut sărac în aceste substanțe, dar bogate în substanțe grase, au cele mai mici pierderi și creșteri în greutate.

Desigur că importanța celor doi factori asupra variației în greutate nu poate fi înțeleasă în totalitatea ei, decît ținînd seama și de starea fizică a drogului luat în studiu și de locul de așezare în depozit.

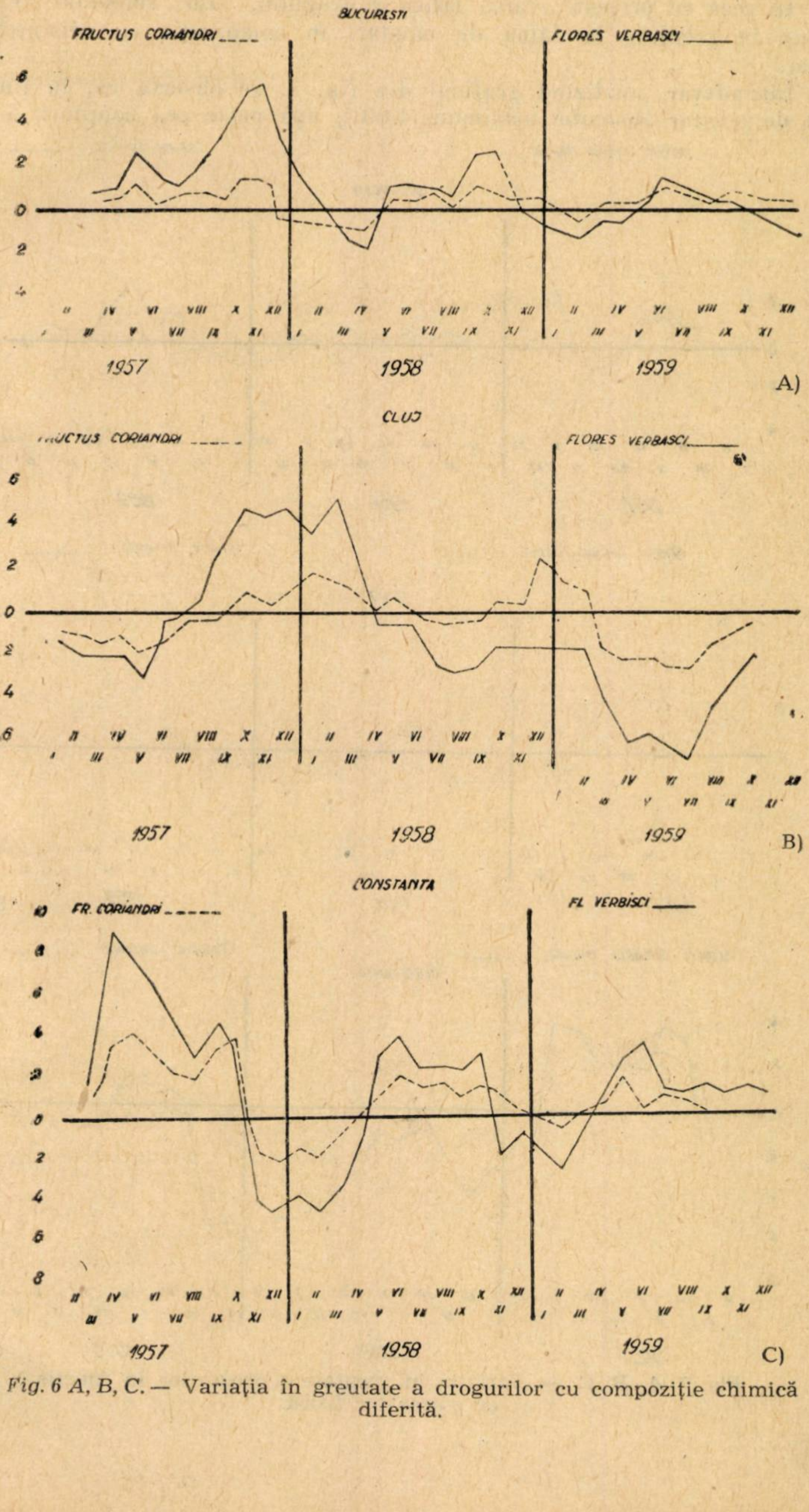


Fig. 6 A, B, C. — Variația în greutate a drogurilor cu compoziție chimică diferită.

În ceea ce privește starea fizică a drogului, am constatat variații diferite în greutate la făina de muștar, în comparație cu semințele de muștar.

Într-adevăr, analizînd graficul din fig. 7, se observă că, în timp ce făina de muștar absoarbe maximum 4,00% apă peste cea conținută inițial,

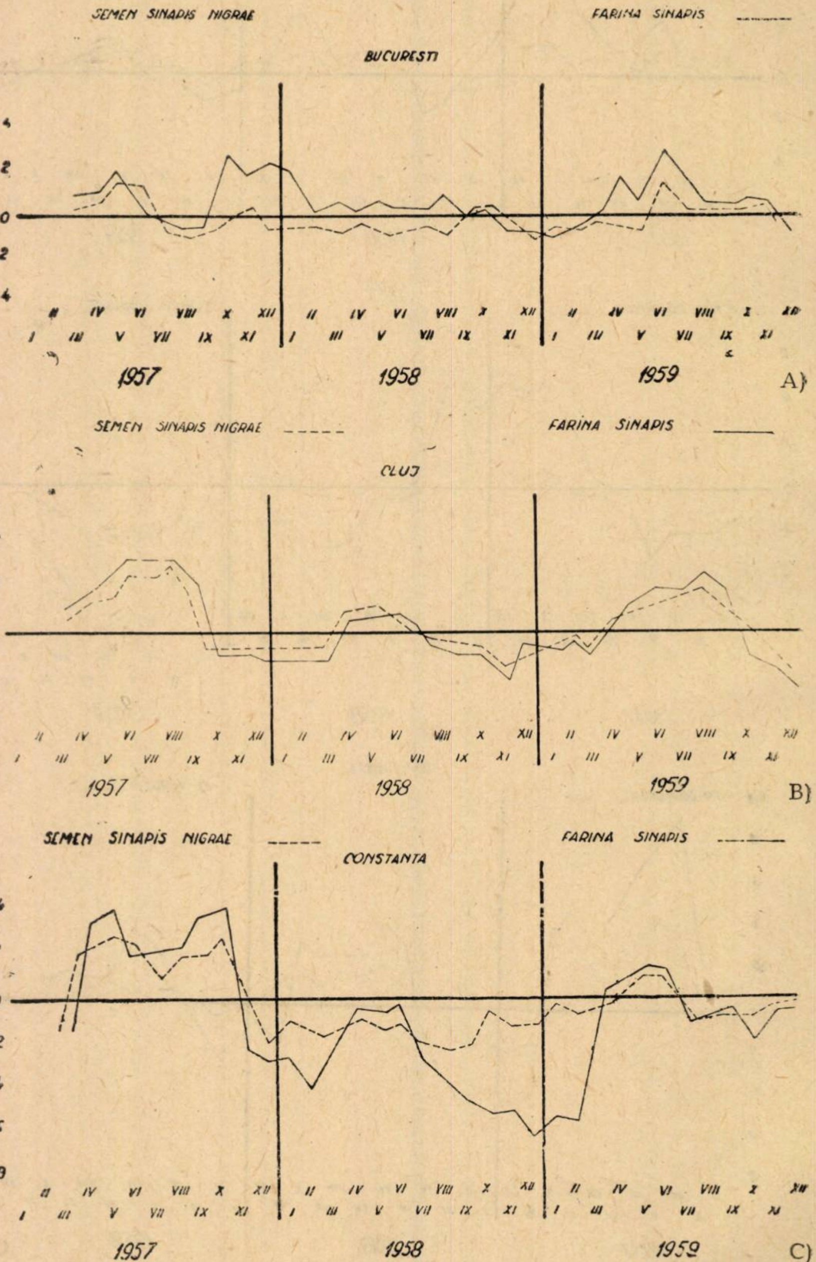


Fig. 7 A, B, C. — Variația în greutate a drogurilor în funcție de starea lor fizică.

semințele cresc în greutate numai cu 2,80%. Același lucru se observă și la pierderile în greutate (6,00%) pentru făina de muștar și (2,40%) pentru semințele de muștar (Depozitul de medicamente din Constanța). Variații asemănătoare au prezentat și fructele de măceș.

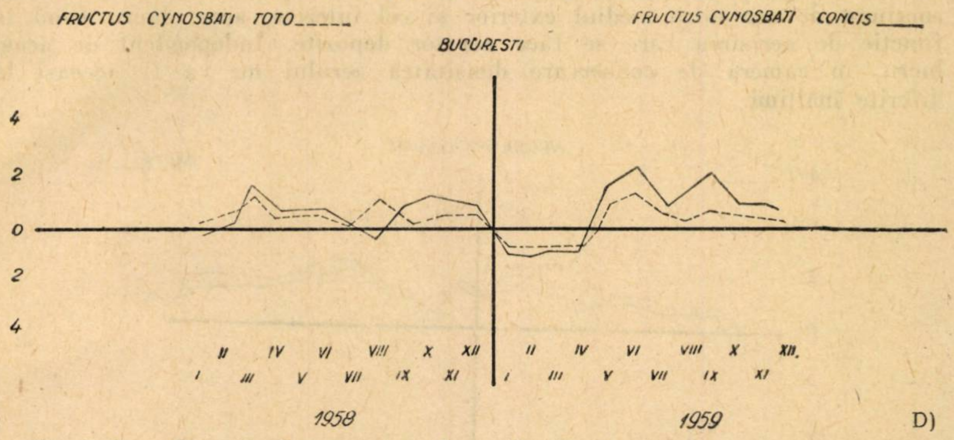


Fig. 7 D. — Variația în greutate a drogurilor în funcție de starea lor fizică.

Din cele două exemple se poate constata că puterea de absorbție a drogului este influențată și de gradul de diviziune a lui. Acest lucru explică faptul că produsele concise sau pulverizate, avînd o suprafață mai mare de contact cu mediul ambiant, absorb cantități apreciabile de apă și deci prezintă variații în greutate mai mari decît drogurile întregi.

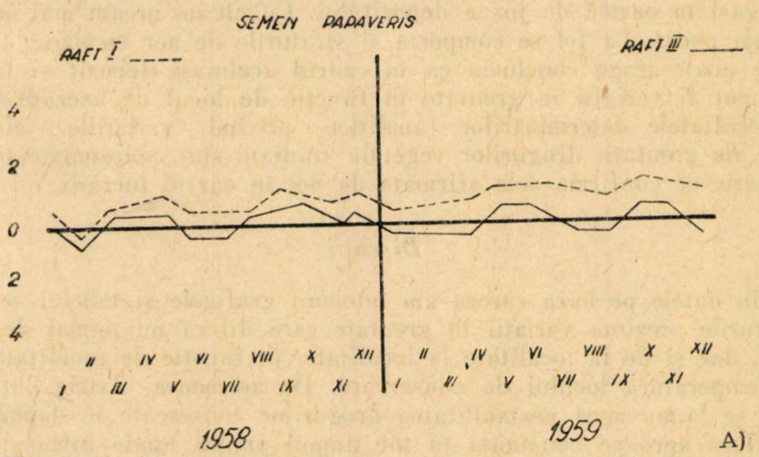


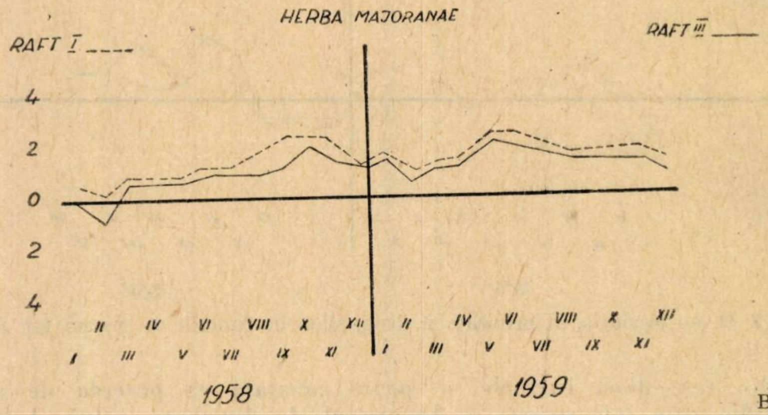
Fig. 8 A. — Variația în greutate a aceluiași drog în funcție de locul de așezare în depozit.

În legătură cu influența nivelului la care se păstrează un drog în depozit, am experimentat așezînd două pungi cu semințe de mac pe rafturi distanțate la 3 metri între ele, raftul de jos fiind la 30 cm de podea. Ele au absorbit o parte din apa mediului înconjurător în proporții diferite. Din graficul din fig. 8 se observă că semințele de mac dispuse pe raftul

de jos au absorbit o cantitate mai mare de apă, decît cele așezate pe raftul de sus.

Același lucru se constată și la maghiran pus în aceleași condiții.

Atît în depozitele neîncălzite, cît și în cele încălzite are loc un schimb continuu de aer între mediul exterior și cel interior, acest lucru fiind în funcție de aerisirea care se face acestor depozite. Independent de acest lucru, în camera de conservare densitatea aerului nu va fi aceeași la diferite înălțimi.



B)

Fig. 8 B. — Variația în greutate a aceluiași drog în funcție de locul de așezare în depozit.

Se știe că straturile de aer cu o umiditate mai mare, fiind mai grele, se vor găsi în partea de jos a depozitului. Cu cît ne urcăm mai sus, aerul va fi mai uscat. La fel se comportă și straturile de aer încălzite.

Se poate trage concluzia că în cadrul aceluiași depozit și la același produs pot fi variații în greutate în funcție de locul de așezare.

Rezultatele determinărilor analitice privind variațiile minime și maxime ale greutății drogurilor vegetale studiate sînt consemnate în tabelul I, rezultate ce confirmă cele afirmate de noi în cursul lucrării.

Discuții

Din datele pe baza cărora am întocmit graficele și tabelul se observă că drogurile prezintă variații în greutate care diferă nu numai de la drog la drog, dar și de la localitate la localitate, în funcție de umiditatea medie și de temperatura locului de conservare. De asemenea, datele obținute de noi vin să lămurească nestabilitatea drogurilor conservate în depozite cu o temperatură aproape constantă în tot timpul anului, unde influența umidității relative atmosferice intervine în momentul intensificării circulației aerului, deci numai atunci cînd are loc o schimbare între mediul exterior și cel interior. Acest lucru nu poate fi înlăturat, deoarece unei bune conservări a drogurilor, pe lîngă o temperatură constantă, i se cere și o aerisire cît mai repetată.

Constatările noastre sînt numai orientative. Ele demonstrează că drogurile de origine vegetală au o mare putere higroscopică, absorbind și cedînd apa luată din atmosfera înconjurătoare.

Variațiile minime și maxime ale greutății drogurilor vegetale exprimate în procente

Denumirea drogului	Umiditatea inițială a drogurilor %	Anii de cercetare						Depozitul
		1957		1958		1959		
		Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	
Cortex		−1,60	4,00	−2,40	1,40	−1,60	2,00	București
	11,4	−2,54	6,40	−5,51	0,82	−4,53	5,00	Cluj
Aurantii		−6,00	8,94	−6,94	−1,00	−2,40	4,63	Constanța
Cortex		−1,20	1,60	−1,04	1,53	−0,17	1,36	București
	9,5	−1,72	3,66	−2,25	0,96	−2,46	2,20	Cluj
Cinnamomd		−2,49	4,12	−3,13	−0,20	−0,85	1,79	Constanța
Cortex		0,23	1,92	−0,11	1,12	−0,25	1,09	București
	8,3	1,18	3,36	−1,92	0,93	−0,54	2,28	Cluj
Frangulae		−2,54	4,97	−1,50	2,95	−8,03	−0,30	Constanța
Flores		0,84	4,90	−2,99	1,29	0,00	2,66	București
	9,3	−2,07	4,57	−3,42	1,28	−0,57	3,65	Cluj
Chamomillae		−4,60	6,75	−5,75	5,23	−5,17	3,61	Constanța
Flores		0,23	3,58	−0,29	1,56	−1,18	0,84	București
	9,35	2,50	5,43	−3,39	2,75	−3,72	3,39	Cluj
Tiliae		0,99	6,66	−5,00	3,61	−4,73	−1,94	Constanța
Flores		1,00	6,00	−1,60	2,60	−1,10	0,60	București
	10,80	−3,00	6,60	−3,00	4,60	−7,00	−2	Cluj
Verbasci		−4,60	9,13	−4,60	3,94	−2,40	3,40	Constanța
Folium		0,22	2,64	0,00	1,46	0,00	1,35	București
	9,10	1,14	3,58	−3,65	1,37	−4,00	−0,78	Cluj
Althaeae		1,13	4,78	−0,22	7,02	−5,41	1,97	Constanța
Folium		0,10	2,88	−0,21	1,34	−1,20	1,26	București
	8,6	−1,05	4,00	−3,24	0,21	−0,79	3,03	Cluj
Belladonnae		−3,78	4,95	−3,78	0,40	−3,62	2,00	Constanța
Folium		0,00	4,44	0,00	2,76	−0,47	2,59	București
	8,4	−3,10	5,55	−5,52	−1,17	−5,77	1,35	Cluj
Digitalis		−6,14	7,16	−5,58				Constanța
Folium		−0,76	2,00	−2,40	1,00	2,80	1,80	București
	7,7	−1,53	5,50	−3,96	1,96	−0,80	4,44	Cluj
Digitalis		−0,50	7,31	−5,76	−1,44	−0,89	2,97	Constanța
Folium		0,18	2,04	−0,28	0,96	−0,07	0,90	București
	6,7	−1,21	2,33	−1,44	0,63	−0,78	1,45	Cluj
Eucalipti		−1,86	3,21	−2,55	−0,52	−1,40	1,50	Constanța
Folium		0,26	1,76	0,00	0,94	−0,18	1,01	București
	6,3	0,27	3,20	−1,75	0,87	−2,28	1,98	Cluj
Hyoscyami		−2,61	3,13	−3,66	−0,52	−1,06	1,12	Constanța

Tabelul I continuare

Denumirea drogului	Umiditatea inițială a drogurilor %	Anii de cercetare 1957 Min.	1957 Max.	1958 Min.	1958 Max.	1959 Min.	1959 Max.	Depozitul
Folium		−1,02	0,95	−1,65	1,03	0,25	0,80	București
	11,1	−1,01	2,68	−1,93	0,50	−1,80	2,14	Cluj
Menthae		−2,14	4,08	−3,53	−1,00	−2,53	1,15	Constanța
Fructus		−0,79	0,00	−0,99	0,64	−0,27	0,72	București
Anisi	8,1	−0,99	2,82	−1,90	0,32	−0,40	1,72	Cluj
Vulgaris		−1,91	4,09	−2,72	−0,99	−0,61	0,43	Constanța
Fructus	8,38							
Carvi		−0,70	1,00	−0,37	0,57	−0,85	1,10	București
Fructus		−0,20	1,45	−0,80	1,12	−0,40	1,12	București
	10,1	−2,00	0,80	−0,40	2,00	−2,60	1,58	Cluj
Coriandri		−2,00	4,08	−2,00	2,00	−0,60	1,80	Constanța
Fructus Cynosbati in toto	7,69			0,00	1,20	−0,77	1,49	București
Fructus Cynosbati concis	9,55			−0,20	1,32	−1,16	2,03	București
Fructus		0,12	2,75	−0,67	0,37	−0,60	0,33	București
	8,08	−1,11	3,04	−1,77	0,52	−0,66	2,30	Cluj
Foeniculi		−2,27	4,32	−2,70	−0,99	−2,24	2,04	Constanța
Fructus		0,00	4,33	−0,28	2,26	−0,50	2,71	București
	7,46	1,61	6,16	−4,26	2,40	−4,82	0,63	Cluj
Juniperi		3,33	7,23	−3,68	1,30	−5,40	0,26	Constanța
Herba		0,24	2,40	−0,12	1,40	−0,25	1,48	București
	8,82	1,47	3,61	−2,97	1,47	−2,70	0,47	Cluj
Hyperici		1,35	4,59	0,12	4,59	0,12	3,00	Constanța
Herba			raft 1	0,40	2,80	1,23	2,51	București
Majoranae	9,08		raft 3	0,52	2,20	0,80	2,20	
Herba		0,26	3,87	−1,05	1,93	−0,53	1,80	București
	8,63	1,76	5,34	−4,01	2,01	−4,62	4,45	Cluj
Passiflorae		1,43	6,36	−0,48	4,18	−5,64	2,13	Constanța
Radix (Tubera)		−0,56	2,80	−1,96	5,20	−0,18	2,66	București
	9,20	−1,22	6,66	−4,09	1,17	−4,78	4,33	Cluj
Aconiti		−4,44	7,02	−4,44	1,12	−4,31	3,07	Constanța

Tabelul I urmare

Denumirea drogului	Umiditatea inițială a drogurilor %	Anii de cercetare						Depozitul
		1957		1958		1959		
		Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	
Radix		−0,11	4,07	−0,23	1,86	−0,83	1,78	București
	8,73	−1,58	5,11	−3,85	1,13	−4,20	4,05	Cluj
Belladonnae		−5,31	5,95	−4,52	0,54	−5,68	3,19	Constanța
Radix		0,01	3,29	−0,20	1,61	−0,70	1,51	București
	9,8	1,38	4,60	−2,85	1,60	−0,64	3,13	Cluj
Inulae		1,68	5,84	−0,29	4,85	−1,21	1,45	Constanța
Radix		0,03	3,78	−0,13	0,65	3,96	6,57	București
	8,4	1,55	5,19	−3,44	1,81	−0,63	3,67	Cluj
Primulae		1,52	6,37	0,89	4,32	0,76	4,32	Constanța
Bulbus		1,00	5,01	0,00	2,00	−1,00	1,60	București
	8,69	1,00	6,75	0,00	5,00	−1,20	6,00	Cluj
Scillae		1,80	9,11	1,40	7,91	0,71	6,47	Constanța
Radix		−1,52	2,54	−1,52	3,26	−0,61	1,92	București
	6,29	1,62	5,40	−3,52	1,89	−4,28	3,54	Cluj
Valerianae		1,48	6,90	0,27	5,54	−0,13	3,70	Constanța
Radix		0,12	3,49	−0,49	3,01	0,51	3,04	București
	9,1	−1,50	5,25	−4,12	1,54	−4,38	4,29	Cluj
Veratri		−1,71	6,22	−6,11	−1,95	−2,39	2,67	Constanța
Semen		0,43	2,32	0,08	1,28	−0,33	1,32	București
	10,24	−1,36	0,00	−2,08	0,65	−2,59	2,22	Cluj
Colae		0,43	2,32	−2,49	0,68	−1,16	1,51	Constanța
Semen			raft 1	−0,27	1,24	0,35	1,43	București
	6,50							
papaveris			raft 3	−0,49	0,74	−0,50	0,44	
Semen		−0,20	−1,40	−1,00	0,40	−0,80	1,60	București
Sinapis	7,3	−0,50	3,00	−1,60	1,00	−1,60	2,00	Cluj
Nigrae		−2,00	3,00	−2,20	−0,22	−0,80	1,00	Constanța
Farina		−0,60	2,80	−0,40	2,00	−0,80	3,00	București
	5,9	−1,00	3,20	−2,00	0,80	−2,40	2,50	Cluj
Sinapis		−2,80	4,00	−6,00	−0,20	−5,60	1,40	Constanța
		0,96	4,84	−0,12	1,93	−1,41	1,81	București
Agar-agar	18,03	2,61	7,06	−2,43	2,86	−1,50	2,75	Cluj
		2,92	7,31	−4,14	6,09	−3,63	1,04	Constanța

Pentru stabilirea precisă a diferențelor ce pot interveni într-o gestiune, propunem să se determine umiditatea drogurilor la intrarea și ieșirea din depozit, în special pentru acelea cu circulație redusă.

Cunoscînd acești factori, cu ajutorul formulei Duvall se pot stabili pierderile în greutate intervenite în timpul conservării drogului.

Formula :

$$X = \frac{a-b}{100-b} \cdot 100$$

în care :

X = pierderi în greutate pe timpul conservării, exprimate în procente.
a = umiditatea drogului la intrarea în depozit, în procente.
b = umiditatea drogului la ieșirea din depozit, în procente.

Concluzii

Rezultatele cercetărilor noastre ne duc la următoarele concluzii generale :

1. Drogurile de origine vegetală, prin conservare timp mai îndelungat, prezintă variații în greutate, indiferent dacă păstrarea s-a făcut în depozite încălzite sau neîncălzite.

2. În depozitele încălzite se constată pierderi procentuale ale umidității drogului în perioada noiembrie-martie și creșteri în greutate în perioada aprilie-octombrie.

3. Factorii mai importanți care influențează prin conservare variația în greutate a drogurilor sînt : umiditatea, temperatura mediului de conservare, curenții de aer, precum și compoziția chimică a celulei vegetale considerată în ansamblul ei. De asemenea, mai trebuie ținut seama de starea de diviziune, de locul de așezare a drogului în depozit, precum și de ambalajul folosit.

4. Pentru stabilirea reală a pierderilor este necesar să se determine umiditatea drogului atît la intrarea cît și la ieșirea lui din depozit.

★

Mulțumim tov. farmacist Sorin Miga, de la Depozitul regional din Constanța, tov. farmacist Grafius și tov. Eugen Antal de la Depozitul regional Cluj, tov. farmacist Șt. Voisia, de la Oficiul central farmaceutic din București, precum și colectivului de la Oficiul farmaceutic al Capitalei, care ne-au dat sprijinul pentru aducerea la îndeplinire a acestei lucrări.

BIBLIOGRAFIE

1. BLAZEK Z., KUCERA M., HUBIK J. — Lécivérostliny ve sberu a v kulture, Praha, 1956.
2. * * * — Buletinul lunar al observațiilor meteorologice din R.P.R., 1957, 1958, 1959, Institutul meteorologic central al R.P.R.
3. CONSTANTINESCU C., — Lucrările prezentate la Conferința națională de farmacie, București, 1958, p. 500.
4. FLÜCK H, HOFMANN W. — *Pharm. Acta Helv.*, 1958, nr. 8—10, p. 687.
5. GAMMERMAN F. A. — Manual de Farmacognozie, Moscova, 1948.

6. GOLOVKO D. N., ROJKO F. M. — Sbor, sușka hranenie i upakovka lekarstvennogo sîria (spravocnik), Moscova, 1950.
7. HEEGER E. F. — Handbuch des Arznei — und Gewürzpflanzenbaues Drogengewinnung, Deutscher Bauernverlag, Leipzig, 1956.
8. KUNS W. — *Pharmazie*, 1960, nr. 9.
9. NICHITINSCHI I. I. — Tehnologia conservării, 1938.
10. PARIS M. R., MOYSE H. — Abrégé de matière médicale, Matières premières d'origine végétale, Vigot Frères, Paris, 1961.
11. PLANCHON L., BRETIN P., MANCEAU P. — Précis de matière médicale, Paris, 1946.
12. RETEZEANU MARIA, CONSTANTINESCU C. — *Farmacia* (București), vol. X., 1962, p. 305.
13. SMIRNOV V. S., TREVITINOV F. V. — Merceologia produselor alimentare, Ed. Tehnică, Bucureștî, 1953, p. 135.
14. STOIANOV N. — Nașite lecebni i blagouhanni rastenia, Sofia, 1949.
15. SZABÓ GYULA — Gyogyszereszet, ed. IV, Erfolyan, 1960, p. 409.
16. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, Jena, 1931.
17. ZEMLINSKÏ S. E. — Lekarstvennie rastenia S.S.S.R., Moscova, 1951.

Articol intrat în redacție la 11.VI.1962.

Indicele de clasificare: 615.32—014.4

РЕЗЮМЕ

Авторы изучают изменения в весе растительных лекарств, сохраненных в течение 3 лет, на складах, отапливаемых в зимний период.

Отмечены потери и рост в весе лекарств из растений, хранившихся в течение более продолжительного времени, главным образом вследствие наличия влаги и в связи с температурой места хранения, а также химическим составом растительного лекарства.

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient la variation du poids des drogues d'origine végétale conservées pendant 3 ans dans des dépôts chauffés au cours de l'hiver.

On constate des pertes et des augmentations du poids des drogues conservées pendant une période plus longue, dues spécialment à l'humidité et à la température du lieu de conservation, ainsi qu'à la composition chimique du produit d'origine végétale.

SUMMARY

The authors study the variations in weight of drugs obtained from plant extracts and stored for 3 years in drug stores heated in winter time.

Both weight losses and increases were found especially due to local storage humidity and temperature conditions, as well as to the chemical composition of the plant product.

ZUSAMMENFASSUNG

Verff. untersuchen die Gewichtsschwankung von Drogen vegetabilischer Herkunft, die 3 Jahre lang in über den ganzen Winter erwämten Lagerräumen aufbewahrt wurden.

An den längere Zeit aufbewahrten Erzeugnissen werden Gewichtsverluste und — zunahmen festgestellt, die besonders durch die Feuchtigkeit und die Temperatur des Aufbewahrungsortes sowie durch die chemische Zusammensetzung der Droge vegetabilischen Ursprungs bewirkt werden.

REFERATE

CONTRIBUŢII LA DETERMINAREA BROMATOMETRICĂ A PENTASULFUREI DE STIBIU, **D. Köszegi, F. Gaizer,** Acta Pharmaceutica Hungarica, XXXII, 1962, nr. 3, p. 119—121

Pentasulfura de stibiu, în prezenţa acidului clorhidric, se transformă în triclorură de stibu, conform ecuaţiei :

$$Sb_2S_5 + 6HCl = 2SbCl_3 + 3H_2S + 2S.$$

Triclorura de stibiu este titrabilă, dacă în prealabil se îndepărtează hidrogenul sulfurat şi sulful. Se poate realiza eliminarea hidrogenului sulfurat cu ajutorul bioxidului de carbon, care se formează introducînd în amestec bucăţi de marmură. După încetarea efervescenţei se filtrează, se adaugă acid tartaric şi se titrează cu soluţie de bromat de potasiu 0,1 n, în prezenţa indicatorului metil-oranj, care se adaugă către sfîrşitul reacţiei. În timpul titrării, amestecul se menţine la 40—50°.

Eroarea metodei se limitează la ± 0,5%.

Schweiger Adalbert

DETERMINAREA METALELOR ALCALINE-PĂMÎNTOASE PE LÎNGĂ BISMUT, **L. Barcza,** Acta Pharmaceutica Hungarica, XXXII, 1962, nr. 4, p. 156—159

Determinarea metalelor alcaline-pămîntoase, ca urmare a dozării bismutului, nu este posibilă nici în prezenţa de albastru de metil-timol, deoarece complexul bismut-complexon se desface, trecînd printr-un amestec de hidroxocomplexe. Aceasta însă nu are loc în mod stoichiometric. Ea poate fi făcută să devină totală la pH = 11 cu trietanolamina. Deci bismutul poate fi mascat, iar în condiţii potrivite devine posibilă determinarea într-o singură probă atît a bismutului, cît şi a calciului, respectiv bismutul pe lîngă magneziu. În cazul calciului nu numai albastrul de metil-timol poate fi utilizat, ci şi murexidul. Astfel se pot efectua pe rînd determinările pentru bismut, calciu şi magneziu. În cazul cantităţilor relativ mari de bismut (maximum 30 mg) se pot determina metalele alcaline-pămîntoase după mascarea bismutului cu trietanolamină.

Schweiger Adalbert

FARMACIA
vol. X, nr. 12, anul 1962

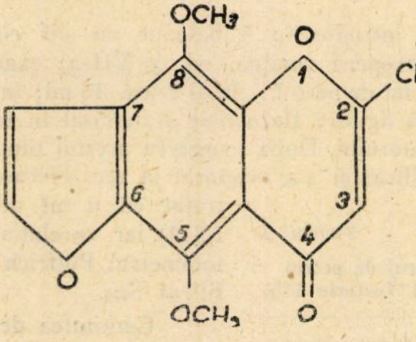
Contribuţii la studiul dozării furanocromonelor din fructele de Ammi visnaga *L.*

Farm. **Elena Tarpo,** farm. ing. **O. Contz,** farm. **Marcela Gheorghiu**

Lucrare efectuată în Institutul pentru Controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Ammi visnaga L., specie originară din Egipt — valea Nilului — (1) ; a fost aclimatizată în ultimii ani în staţiunea experimentală a Institutului pentru Controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice. Ea este folosită pe scară largă la extracţia kelinei, substanţă introdusă în terapeutica bolilor cardiovasculare, litiază renală, astm bronşic etc. (12).

Kelina este o furanocromonă (2 metil-5, 8-dimetoxi-4,5,6,7-furanocromonă-$C_{14}H_{12}O_5$) (2,4).



În plantă se mai află alături de kelină şi alte furanocromone ca visnagina, kelolglucozidul, kelolul etc. (1), care însă se găsesc în cantităţi reduse atingînd pînă la maximum 10% din totalul de furanocromone existente (3).

Deşi kelina se află în toate părţile plantei, totuşi fructele sînt cele mai mult folosite pentru extracţia acestui principiu activ (11).

În cadrul preocupărilor noastre de a extrage kelina din fructele indigene de *Ammi visnaga* am avut nevoie de o metodă de dozare a furanocromonelor în vederea urmăririi dinamicii acumulării kelinei în plantă, cît şi în scopul de a stabili randamentele la extracţie.

Prin aplicarea diverselor metode de dozare, prevăzute în literatură (2, 4, 5, 6, 7, 9), am obţinut — pe acelaşi material — rezultate diferite. Acest fapt ne-a determinat să facem un studiu critic al diverselor procedee folosite. Dintre aceste metode (2, 4, 5, 6, 7, 9), cele mai întrebuinţate sînt cele fotometrice (3, 5, 6),

care se bazează pe proprietatea furanocromonelor de a se colora în galben cu acizii minerali diluați sau concentrați.

Principiul metodelor fotometrice constă, în linii mari, în extragerea cu apă fierbinte a furanocromonelor din fructele de *Ammi visnaga*, defecarea soluției apoase extractive cu acetat de plumb, îndepărtarea excesului de plumb cu fosfat de sodiu, extragerea soluției apoase cu cloroform, evaporarea cloroformului la sec. Reziduul obținut se tratează cu un acid mineral diluat sau concentrat. Unii cercetători folosesc acidul sulfuric (5), iar alții acidul fosforic (2, 3). Soluția colorată în galben se citește la fotometru la filtrul S_{470}.

Cercetările în legătură cu dozarea furanocromonelor au permis unor autori să susțină că în plantă există și alte produse (flavone, grăsimi etc.), care se colorează cu acizii. Din această cauză s-a urmărit ca dozarea furanocromonelor din plantă să se facă pe un material în prealabil debarasat de aceste substanțe (2, 3, 6). K. Uhlenbroock, H. Supmiewska (2, 3) au stabilit că prin epuizarea plantei la temperatura laboratorului cu eter de petrol se reușește să se îndepărteze cea mai mare parte din substanțele grase, iar prin defecarea lichidului apos extractiv cu o soluție de acetat de plumb se elimină și celelalte substanțe care interferează reacția de culoare dintre furanocromone și acizii minerali (3, 5, 12).

Cercetări personale

Plecînd de la faptul că Uhlenbroock (6, 10) amintește că prin folosirea eterului de petrol pentru degresarea fructelor se produce o pierdere de circa 1% din totalul de furanocromone existente în plantă, fără a indica însă condițiile de lucru, am considerat important să facem precizări în legătură cu acest aspect al problemei.

În acest scop am introdus în 4 baloane cu șlif cîte circa 0,50 g drog pulverizat (sita V, farmacopeea romînă, ed. a VII-a) exact cîntărit. În primul balon am pipetat 10 ml eter de petrol ; în al 2-lea, 15 ml; în al 3-lea, 20 ml ; în al 4-lea, 25 ml, iar după agitare flacoanele s-au lăsat în repaus, timp de 24 de ore la temperatura laboratorului. După scurgerea acestui timp s-a luat o parte alicotă din supernatantul filtrat și s-a evaporat la sec. Fiecare reziduu rezultat s-a tratat cu 6 ml acid fosforic 45% (D-1,314), iar corelația obținută s-a citit la fotometrul Pulfrich în cuvă de 0,5 cm și filtrul S_{470}.

Cantitatea de substanță extrasă de eterul de petrol, care a reacționat cu acidul fosforic, am calculat-o în kelină și am raportat-o la 100 g. drog.

Rezultatele obținute le prezentăm în tabelul I.

Tabelul I

Substanța extrasă de eterul de petrol care reacționează cu acidul fosforic 45%

Cantitatea de drog luat în lucru (g)	Cantitatea de eter de petrol adăugată peste drog (ml)	Substanța extrasă de eterul de petrol raportată la 100 g drog
0,502 0	10	0,23
0,503 4	15	0,29
0,502 3	20	0,31
0,502 2	25	0,39

Din examinarea datelor din tabelul de mai sus se constată că totalul de substanțe, extrase de eterul de petrol, capabile să dea colorație galbenă cu acidul fosforic 45% pentru aceeași cantitate de drog luat în lucru în funcție de volumul de eter de petrol folosit pentru degresare.

Se punea întrebarea dacă substanțele care au reacționat cu acidul fosforic sînt constituite în totalitatea lor din furanocromone sau și din alți produși. Pentru aceasta s-a cîntărit la balanța de precizie circa 1 g drog și s-a lăsat în

contact cu 25 ml eter de petrol la temperatura camerei, timp de 24 de ore ; după aceea s-a luat o parte alicotă din lichid şi s-a evaporat la sec. Reziduul obţinut s-a dizolvat în 1 ml de cloroform din care s-a cromatografiat pe hîrtie Schleiher-Schul 2 043 B cîte 0,1 ml pe 10 spoturi, la distanţă de 0,6 cm unul de altul, iar pe al II-lea spot s-a pipetat 0,1 ml dintr-o soluţie de 0,01 g% kelină. S-a irigat prin tehnica ascendentă repetată de 2 ori, timp de cîte 6 ore fiecare dată, cu ajutorul sistemului de solvenţi, 100 ml apă saturată cu eter etilic + 50 ml metanol (1).

Cromatogramele corespunzătoare lichidului extractiv examinate în lumină ultravioletă, au prezentat, în mod constant, 4 spoturi şi anume :

— 1 spot la start lipsit de fluorescenţă ;

— al 2-lea spot cu fluorescenţă albastră (Rf—0,41), care, după datele din literatură, ar corespunde visnaginei ;

— al 3-lea spot, corespunzător kelinei cu fluorescenţă galbenă (Rf-0,52) identificată cu substanţă pură ;

— al 4-lea spot cu fluorescenţă violetă (Rf-0,70).

Fiecare spot în parte a fost decupat de pe cromatogramă şi tăiat în bucăţi mici de 0,5/0,5 cm.

Peste fragmentele de hîrtie puse separat în baloane de sticlă s-au adăugat 6 ml. de acid fosforic 45% şi s-a citit extincţia lichidului obţinut la fotometrul Pulfrich la filtrul S_{470} în cuvă de 0,5 cm.

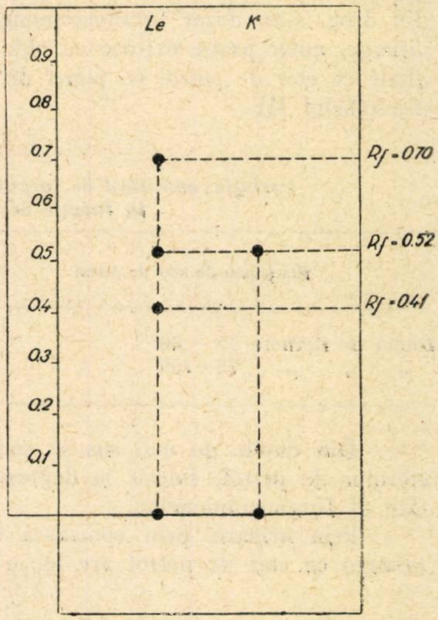


Fig. 1. — Diagrama cromatogramei obţinute: *L.e.* = lichid extractiv; *K* = soluţia de kelină.

Aceste studii ne-au arătat că spotul de la start, cît şi spotul cu Rf 0,70 şi fluorescenţă violet nu dau nici o coloraţie cu acidul fosforic 45%, iar celelalte două (Rf-0,52 şi 0,41), adică cel corespunzător kelinei şi visnaginei se colorează în galben.

Din datele obţinute se constată că eterul de petrol extrage o cantitate apreciabilă de furanocromone.

Acest fapt ne-a determinat să precizăm solubilitatea kelinei pure în eter de petrol, în condiţiile folosite la degresarea produsului. Pentru aceasta circa 0,01-0,03 g kelină, exact cîntărită, introdusă într-un microcartuş de hîrtie de filtru, a fost lăsată în contact cu 25 ml eter de petrol la temperatura camerei, timp de 24 de ore, agitînd din cînd în cînd. După aceea am dozat fotometric kelina dintr-o parte alicotă din lichidul extractiv şi am obţinut rezultatele din tabelul II.

Tabelul II

Solubilitatea kelinei în eter de petrol

Kelină luată în lucru	Kelină dizolvată în 25 ml eter de petrol după 24 de ore de maceraţie	Kelină dizolvată, raportată la 100 g substanţă
0,030 6	0,003 47	11
0,011 0	0,002 095	19
0,010 0	0,001 562	15

Datele din tabelul II arată că eterul de petrol dizolvă o cantitate apreciabilă de kelină.

Tot în cadrul acestei probleme Supmiewska (3) recomandă ca la degresare să fie folosit eterul de petrol cu punct de fierbere 73—100°, iar Uhlenbrook nu specifică ce eter de petrol a folosit.

Pentru a verifica dacă într-adevăr fracțiunea de eter de petrol, utilizată la degresare, are sau nu vreo influență asupra cantității de furanocromone extrase din drog, s-au dozat furanocromonele extrase din pulberea de fructe de *Ammi visnaga*, unele probe extrase cu eter de petrol cu punct de fierbere 40—60°, iar altele cu eter de petrol cu punct de fierbere 73—100° și am ajuns la rezultatele din tabelul III.

Tabelul III

Variația cantității de furanocromone extrase cu eterul de petrol, în funcție de punctul lui de fierbere

Fracțiunea de eter de petrol	Cantitatea de furanocromone rămasă în drog după degresare		
Punct de fierbere 40— 60°	0,59% ;	0,58% ;	0,60%
„ „ „ 73—100°	0,60% ;	0,59% ;	0,59%

Din datele de mai sus se constată cu ușurință că punctul de fierbere al eterului de petrol, folosit la degresare, nu influențează coeficientul de solubilitate al furanocromonelor.

Prin urmare, prin epuizarea în prealabil a pulberii de fructe de *Ammi visnaga* cu eter de petrol are loc o pierdere de furanocromone, care, după cum se constată din tabelul IV, variază de la 29 pînă la 34%.

Tabelul IV

Rezultatele dozărilor de furanocromone din produsul degresat și nedegresat

Conținutul în furanocromone în drogul degresat g%	Conținutul în furanocromone în drogul nedegresat g%	Pierderea prin degresare raportată la 100 g furanocromone
0,60	0,79	31
0,59	0,78	34
0,58	0,75	29
0,61	0,79	29

La început am precizat că în scopul îndepărtării totale a substanțelor-balast, care interferează rezultatele determinărilor de furanocromone din fructele de *Ammi visnaga*, unii autori (3, 5, 12), recomandă defecarea prealabilă a soluției apoase extractive cu acetat de plumb. Cercetările noastre ne-au arătat că această operație este greoaie și de lungă durată. Pentru acest motiv ne-am propus să înlocuim defecarea cu acetat de plumb prin trecerea soluțiilor extractive pe o coloană de oxid de aluminiu.

În primul rînd am căutat să verificăm dacă oxidul de aluminiu Glavhimreactiv U.R.S.S. și Eisenach (Thür), utilizat de noi, nu reține kelina procedînd astfel : am preparat o soluție apoasă care conține 0,01 g% kelină. Din această soluție am luat 10 ml pe care i-am completat la 50 ml cu apă și i-am extras cu cloroform ; reziduul rezultat de la evaporarea cloroformului l-am dozat fotometric cu acid fosforic ; pe de altă parte, am luat 50 ml din soluția inițială de kelină și le-am trecut printr-o coloană de 12 mm diametru și 20 cm înălțime ce conține 10 g oxid de aluminiu. Efluentul l-am adus cu apă la 250 ml. Din această so-

luţie am luat 50 ml, în care, după extragerea cu cloroform, am dozat kelina ca mai sus. Rezultatele obţinute le-am consemnat în tabelul V.

Din rezultatele din tabelul V se constată că oxidul de aluminiu nu reţine kelina.

După ce am stabilit că oxidul de aluminiu nu reţine kelina am trecut la purificarea lichidelor apoase extractive prin trecerea lor prin coloană, procedînd astfel : s-au luat 0,25 g drog nedegresat şi s-a extras cu apă caldă. Soluţiile apoase extractive filtrate s-au trecut printr-o coloană de oxid de aluminiu Glavhimreactiv U.R.S.S. sau Eisenach (Thür), după care efluentul s-a extras cu cloroform şi s-a dozat fotometric cu acid fosforic. Acelaşi drog a fost dozat şi prin metoda Supmiewska, însă fără degresarea prealabilă a drogului cu eter de petrol, obţinîndu-se rezultatele din tabelul VI.

Tabelul V

Rezultatele dozărilor comparative de kelină dintr-o soluţie apoasă trecută şi netrecută prin coloană de Al_2O_3

Kelină luată în lucru (g)	Kelină dozată direct în soluţie (g)	Kelină dozată în soluţia trecută prin coloană de Al_2O_3 (g)
0,001	0,001	0,001
0,001	0,000 95	0,001
0,001	0,001	0,001

Tabelul VI

Rezultatele dozărilor comparative de furanocromone prin metoda Supmiewska şi prin metoda cu Al_2O_3

Cantitatea de furanocromone calculată în kelină la 100 g plantă şi determinată după:	
Metoda Supmiewska	Metoda cu Al_2O_3
0,79 g	0,77 g
0,78 g	0,77 g
0,79 g	0,79 g
0,80 g	0,80 g

Supmiewska (3) recomandă în afară de o prealabilă degresare a materialului şi un anumit grad de mărunţire a lui (sita IV, Farmacopeea poloneză, ed. a III-a).

Pentru a verifica în ce măsură gradul de pulverizare influenţează rezultatul dozărilor, am făcut o serie de determinări de furanocromone pe probe de fructe de *Ammi visnaga*, provenite din acelaşi lot, însă cu un grad de pulverizare diferit, iar rezultatele obţinute sînt redate în tabelul VII.

Tabelul VII

Variaţia cantităţii de furanocromone, dozată din fructele de *Ammi visnaga*, în funcţie de gradul lor de pulverizare

Gradul de pulverizare al produsului	Conţinutul de furanocromone raportat la 100 g produs
Sita IV [Farmacopeea poloneză, ed. a III-a (deschiderea ochiului 0,45—0,50 mm)]	0,74 ; 0,79 ; 0,54 ; 0,35 ; 0,50
Sita V [Farmacopeea romînă, ed. a VII-a (deschiderea ochiului 0,3 mm)]	0,60 ; 0,59 ; 0,60 ; 0,58 ; 0,60

Din datele obţinute rezultă că gradul de pulverizare al drogului are mare influenţă asupra reproductibilităţii rezultatelor.

Toate rezultatele studiilor noastre ne-au permis să punem la punct o metodă de dozare a furanocromonelor din plantă. Metoda propusă este mult mai simplă, sensibilă şi rapidă.

Principiul metodei

Principiul metodei propuse de noi se bazează pe epuizarea la cald a pulberii (sita V) de fructe de *Ammi visnaga* cu apă ; extragerea furanocromonelor din soluţia apoasă — în prealabil trecută printr-o coloană de oxid de aluminiu — cu cloroform şi dozarea lor din reziduul cloroformic cu acid fosforic 45%.

Reactivi :

1. Cloroform p.a. ;
2. Al_2O_3 Glavhimreactiv U.R.S.S. sau Eisenach (Thür) ;
3. soluţie acid fosforic 45% (D-1,314).

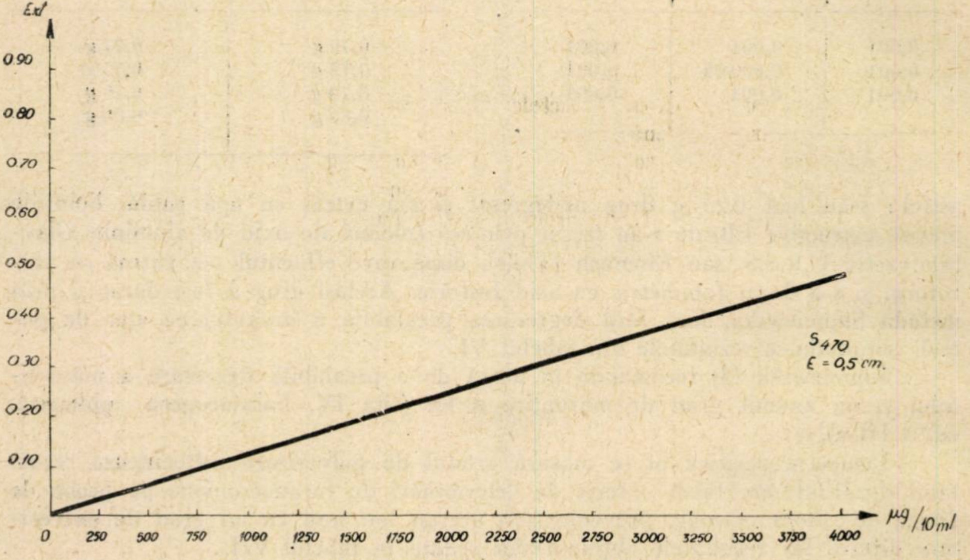


Fig. 2. — Curba-etalon a kelinei.

Tehnica de lucru

Circa 0,25 g drog mărunţit (sita V), exact cîntărit, se introduce cantitativ într-un balon de 150 ml cu 50 ml apă clocotită, se agită şi se menţine în baie de apă în fierbere, timp de 30 de minute. Se filtrează la vid. Se spală filtrul şi balonul de 3 ori cu cîte 10 ml apă fierbinte. Lichidele obţinute se trec la vid cu o viteză de 120 de picături pe minut printr-o coloană de oxid de aluminiu Glavhimreactiv sau Eisenach (Thür) de 12 mm diametru şi 20 cm lungime. Se spală coloana de 2 ori cu cîte 20 ml apă. Soluţiile extractive apoase se aduc în pîlnie de separare şi se extrag de 4 ori cu cîte 25 ml cloroform. Soluţiile cloroformice reunite se transvazează în altă pîlnie de separare şi se spală cu 50 ml apă. Se culege cantitativ stratul cloroformic, se dezhidratează pe sulfat de sodiu, apoi se evaporă la sec. Reziduul obţinut se tratează cu 5 ml acid fosforic 45%, se încălzeşte 1 minut pe baia de apă, iar după răcire se aduce într-un balon cotat de 10 ml cu acid fosforic 45% (D-1,314). Soluţia colorată în galben se

filtrează, iar intensitatea culorii se citește la fotometrul Pulfrich în cuvă de 0,5 cm la filtrul S_{470}, avînd ca martor acid fosforic 45%. Extincțiile citite se raportează la curba-etalon.

Stabilirea curbei-etalon

Se cîntăresc exact 0,05 g kelină și se aduc cu acid fosforic 45% într-un balon cotat de 25 ml. Din această soluție se iau : 1 ; 0,75 ; 0,50 ; 0,25 ml, ceea ce corespunde la 2 ; 1,50 ; 1,00 și 0,50 mg kelină, aducîndu-se apoi într-un balon cotat de 10 ml cu același acid. Se citește extincția acestor soluții la fotometrul Pulfrich, filtrul S_{470} în cuvă de 0,5 cm.

Concluzii

Studiul critic al metodelor de dozat furanocromonele din fructele de *Ammi visnaga* ne-a permis să stabilim că :

1. Prin degresarea prealabilă a plantei cu eter de petrol înainte de extracția furanocromonelor se pierde o cantitate de 25—50% din acest principiu activ.
2. Dintre substanțele extrase de eterul de petrol numai furanocromonele reacționează cu acid fosforic 45%.
3. Furanocromonele din fructele de *Ammi visnaga* nu sînt reținute prin trecerea lor printr-o coloană cromatografică cu oxid de aluminiu, fapt care permite o defecare rapidă a soluțiilor extractive cu acești principii activi.
4. Datele de mai sus ne-au permis să punem la punct o metodă simplă rapidă și exactă de dozat furanocromonele din fructele de *Ammi visnaga.*

BIBLIOGRAFIE

1. LILING G. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1957, vol. 7, nr. 8, p. 497.
2. UHLENBROOCK J., MULLI K., SCHMID O. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1953, vol. 3, nr. 4, p. 177.
3. SUPMIEWSKA H. — *Dissertationes pharmaceuticas*, 1956, nr. 1, p. 63.
4. * * * — Farmacopeea sovietică, 1961, ed. a IX-a.
5. FAHMY I. R., BADRAN N. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1950, nr. 2, p. 561.
6. UHLENBROOCK K., MULLI K., SCHMID O. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1953 vol. 3, nr. 3, p. 130.
7. CORREIA RALHA. — *J. Rev. Post. Farm.*, 1951, nr. 1, p. 96; *C.A* , 1953, p. 8 323.
8. BAILEY S. D., GEARY P. A., WALD A. E. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1953, nr. 40, p. 280.
9. SAMAAN K., HOSSEIN A. M., EL RIDI M. S. — *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 1947, nr. 20, p. 502.
10. UHLENBROOCK K., MULLI K., SCHMID O. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1953, vol. 3, nr. 4, p. 215.
11. PROKOPENKO A. P., KOLESNIKOV D. G. — *Med. Prom.*, 1959, vol. 13, nr. 1, p. 28.
12. PROKOPENKO A. P., KOLESNIKOV D. G. — *Farm. J.*, 1960, nr. 5, p. 49.
13. BORKOWSKI B., RASZEJOWA V. — *Bjull. Inst. rosl. leczn.*, 1958, vol. 4, nr. 4. p. 330 ; *Ref. J. Him.*, 1960, nr. 8, p. 31 952.

Articol intrat în redacție la 22.IX.1962.

Indicele de clasificare : 615.782 Kelina—015.13

РЕЗЮМЕ

Елена Тарпо, О. Конц, Марчела Георгиу — К ВОПРОСУ ДОЗИРОВКИ ФУРАНОХРОМОНОВ ВО ФРУКТАХ *AMMI VISNAGA* L.

Авторы провели критическое изучение указанных в литературе методов для дозировки фуранохромонов (келин, виснагин и др.) во фруктах Ammi visnaga L. и уточнили, что нефтяной эфир, применяемый для обезжиривания растения, растворяет 25—50 % имеющихся фуранохромонов.

Они установили, что фуранохромоны из фруктов Ammi visnaga L. не задерживаются при их прохождении через хроматографическую колонку с окисью алюмминия, благодаря чему возможно быстрое очищение экстрактивных растворов с этими действующими началами.

Разработан фотометрический метод, для которого используется необезжиренное лекарство, а очистка экстрактивных водных растворов производится их пропусканием через колонку окиси алюминия.

RÉSUMÉ

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DU DOSAGE DES FURANOCHROMONES DES FRUITS D'*AMMI VISNAGA L.*

Étude critique concernant les méthodes indiquées dans la littérature pour le dosage des furanochromones (khéline, visnagine, etc.) contenues dans les fruits d'*Ammi visnaga*. On précise que l'ether de pétrole employé pour le dégraissage de la plante, dissout 25—30% des furanochromones existentes.

Les auteurs ont établi que les furanochromones des fruits d'*Ammi visnaga* ne sont pas retenues dans leur passage à travers une colonne chromatographique á oxyde d'aluminium, ce qui rend possible la défécation rapide des solutions extractives á l'aide de ces principes actifs.

Ils ont mis au point une méthode photométrique, en utilisant dans ce but la drogue non-dégraissée, la purification des solutions aqueuses des extraits étant effectuée par leur passage à travers une colonne d'oxyde d'aluminium.

SUMMARY

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF FURANCHROME DETERMINATIONS IN THE FRUIT OF *AMMI VISNAGA* L.

The authors made a critical study of the methods indicated in the literature for determining furanochrome (kellin, visnagin, etc.) in the fruit of *Ammi visnaga* and showed that petroleum ether used for removing the fat from the plant dissolves 25.50% of the existing furanochromes.

It was found that *Ammi visnaga* fruit furanochromes are not retained by passage through a chromatographic column with aluminium oxide, thus permitting a rapid defecation of the extractive solutions with these active principles.

The authors developed a photometric method, using to this end the fat-containing drug while purifying the extractive aqueous solutions by passing them through an aluminium oxide column.

ZUSAMMENFASSUNG

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — BEITRÄGE ZUM STUDIUM DER DOSIERUNG DER FURANOCHROMONE AUS DEN FRÜCHTEN VON *AMMI VISNAGA L.*

Verff. unterzogen die im Schrifttum für die Bestimmung der Furanochromone (Kelin, Visnagin usw.) aus den Früchten der *Ammi visnaga* angegebenen Methoden einem kritischen Studium und stellten fest, daß der zur Entfettung der Pflanze benutzte Erdöläther 25—50% der vorhandenen Furanochromone auflöst.

Sie stellten fest, daß die Furanochromone aus den Früchten der *Ammi visnaga* bei deren Durchgang durch eine chromatographische Aluminiumoxydsäule nicht aufgehalten werden, was eine schnelle Reinigung der extraktiven Lösungen, welche diese Wirkstoffe enthalten, ermőglicht.

Verff. haben eine photometrische Methode ausgearbeitet, zu welchem Zweck sie die nichtentfetteten Drogen verwendeten und die Reinigung der wässerigen extraktiven Lösungen bei deren Durchgang durch eine Aluminiumoxydsäule bewerkstelligt.

FARMACIA
vol. X, nr. 12, anul 1962

Folosirea P-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru determinarea cantitativă a oxizilor de azot și a azotiților

Dr. **I. Popa**, farm. **T. Stan**

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

În industria chimică și cea extractivă minieră, utilizarea acidului azotic și a explozibililor pe bază de grupări nitro, prezintă sursa principală de oxizi de azot (NO, NO_2, N_2O_4) ca și pericolul de intoxicație cu aceste substanțe care au acțiune iritantă locală și methemoglobinizantă.

O concentrație de 0,3—0,4 mg NO_2 la litrul de aer este periculoasă pentru o inhalare de cîteva minute și chiar mortală la o doză de 0,5 mg/l (3).

Este știut că în contact cu apa sau cu soluții de hidroxizi alcalini, oxizii de azot suferă o disproporționare cu formare de cantități echimoleculare de acid azotos și acid azotic sau a sărurilor lor.

$$2\,NO + O_2 = 2\,NO_2$$
$$2\,NO_2 + H_2O = HNO_2 + HNO_3$$
$$2\,NO_2 + 2\,NaOH = NaNO_2 + NaNO_3 + H_2O$$

Pentru acest motiv, cercetarea lor are la bază reacția de diazotare și cuplare a derivaților de diazoniu cu diverși agenți chimici pentru obținerea de azocoloranți.

Pentru cercetarea nitriților se folosește, în general, reacția Griess-Ilosvay care are o limită de sensibilitate de 1/10 000 000. Ea constă în diazotarea acidului sulfanilic și cuplare cu α-naftilamină în mediu de acid acetic.

O altă reacție de o sensibilitate mai mare și indicată pentru determinarea oxizilor de azot din aer constă în folosirea unui amestec de sulfanilamidă și diclorhidrat de N (1-naftil)-etilendiamină (reactivul Bratton-Marshall) în mediu de acid tartric (1,5).

Unul din noi (10, 12) a arătat anterior că folosirea reacției de formare a sulfanilamidocrisoidinei (prontosilul roșu) cu o sensibilitate de 1/8 000 000, prezintă avantajul că se poate opera cu însăși produsul final al reacției ca etalon, substituind cu succes pe cel de azotit de sodiu și a fost aplicată cu rezultate bune într-o serie de lucrări privind cercetarea directă (6, 13) sau indirectă a azotiților (7).

Faptul că acestei reacții i s-au adus unele critici cu privire la procurarea prontosilului roșu care nu mai este folosit în chimioterapie la noi în țară, ca și la stabilitatea în timp a soluției de clorhidrat de m-fenilendiamină ne-a îndemnat a studia în continuare posibilitatea găsirii unei alte reacții pentru dozarea

azotiţilor şi în care să se folosească agenţi chimici suficient de stabili. În acest scop ne-am oprit asupra reacţiei Lombard-Zambelli (8), care utilizează un amestec de acid sulfanilic şi fenol în soluţie de acid clorhidric şi clorură de amoniu, căreia Frankland (4) îi atribuie o sensibilitate de 1/40 000 000.

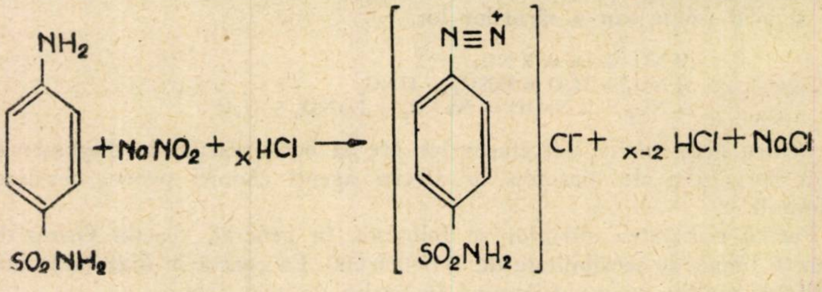
Noi am modificat această reacţie în sensul substituirii acidului sulfanilic cu sulfanilamida. Cum produsul final al acestei reacţii este sarea de sodiu a p-hidroxiazobenzensulfonamidei, noi am sintetizat acest compus şi l-am utilizat ca etalon pentru determinarea cantitativă a azotiţilor, proveniţi sau nu din oxizi de azot.

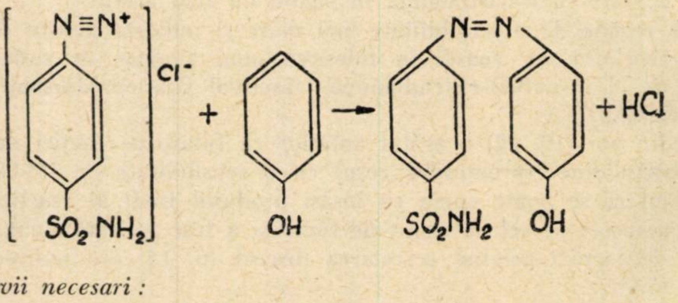
Partea experimentală

Sinteza p-hidroxiazobenzensulfonamidei. Acest compus, deşi menţionat în literatură (2), noi l-am obţinut după tehnica arătată mai jos.

Sulfanilamida (10 g) se dizolvă într-un amestec de apă (40 ml) şi soluţie de acid clorhidric (15 ml HCl 36%) şi se diluează cu apă la 300 ml. Se introduc în lichid bucăţi de gheaţă (circa 100 g) şi după răcirea amestecului se adaugă sub agitare o soluţie rece de azotit de sodiu (4,01 g în 20 ml apă). După un repaus de 10 minute, pentru înlăturarea vaporilor nitroşi din lichid se adaugă uree şi sulfamat de amoniu. Se cuplează apoi clorura de diazoniu a sulfanilamidei cu fenol (5, 4 g solvat în 150 ml apă). După un repaus de o oră, se neutralizează amestecul cu bicarbonat de sodiu pînă la pH = 6,0—6,5 (hîrtie indicator universal) şi se separă precipitatul galben-portocaliu pe pîlnie Büchner şi se spală cu apă distilată pînă ce filtratul este incolor. Precipitatul după uscare este recristalizat din acetonă.

În această sinteză, ca de altfel şi în mersul determinării cantitative a azotiţilor, au loc următoarele reacţii chimice :





Reactivii necesari :

1. Soluţie absorbantă NaOH 0,1 N.
2. Soluţie clorhidrică de sulfanilamidă 1/100 (1 g substanţă + 5 ml apă + 4 ml HCl concentrat iar după solubilizare se diluează cu apă la 100 ml).

3. Soluție apoasă 0,6% fenol. Se va folosi fenol recent distilat și incolor.

4. Soluție 20/100 NaOH.

5. Soluție-etalon : 0,602 7 g de p-hidroxiazobenzensulfonamidă se dizolvă cu ajutorul unei cantități mici de soluție NaOH 20/100 ; lichidul colorat în roșu se aduce cantitativ într-un balon cotat de 200 ml și se completează la semn cu apă distilată (1 ml = 0,5 mg NO_2). Diluînd 1 ml din această soluție cu apă la 100 ml, vom avea etalonul de lucru din care 1 ml = 0,005 mg NO_2 ; din cauza diluției lichidul are o culoare portocalie.

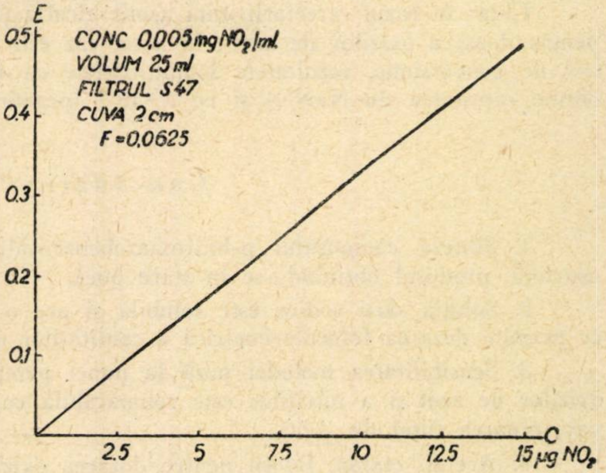


Fig. 1.

În cazul dozării azotitului de sodiu sau de potasiu, trebuie avut în vedere că 1 g din acești produși corespunde la 4,018 8 g, 3,258 3 g de substanță-etalon.

Recoltarea probelor. Aerul de cercetat se aspiră prin două vase absorbante, legate în serie, fiecare conținînd cîte 5 ml soluție NaOH 0,1 n. Se preferă vasele tip Polejaev. Debitul de aer este de 0,3 l/min.

Mersul analizei. Soluțiile absorbante din cele două vase se reunesc, iar pentru analiză se iau — într-o eprubetă — cantități cuprinse între 0,5 și 4 ml, completîndu-se volumul la 4 ml cu apă distilată. Se ține eprubeta într-o baie cu gheață cel puțin 10 minute pentru ca lichidul să aibă temperatură cît mai apropiată de 0°. Se adaugă 1 ml soluție sulfanilamidă 1/100, se mai menține 2—3 minute în baia de gheață, după care se adiționează 1 ml. soluție 0,6% fenol ; se agită bine și după 2—3 minute se alcalinizează cu 1 ml NaOH 20/100.

Amestecul se aduce într-un balon cotat și după ce acesta a luat temperatura camerei, se completează la semn cu apă distilată. Intensitatea colorației galbene se compară la fotometru față de o curbă-etalon sau în lipsa aparatului, față de o scară-etalon.

Stabilirea curbei-etalon. În vederea stabilirii curbei de absorbție, în baloane cotate de 25 ml se aduc 0,5 pînă la 3,0 ml din soluția-etalon de lucru, cu intervale de 0,5 ml, după care se completează cu apă la semn. Acestor cantități le corespunde 2,5 ; 5 ; 7,5 ; 10 ; 12,5 și 15 μg NO_2.

Deoarece prezența bioxidului de carbon din apa distilată și din aer este fixat de hidroxidul de sodiu din soluție, există tendința (de altfel se întîmplă cu soluții mai vechi) de a se trece spre forma acidă a produsului care este incoloră și din această cauză înainte de completarea la semn se adaugă 2—3 picături soluție NaOH 20/100.

Intensitatea colorației galbene se compară la fotometrul I.O.R., folosind filtrul S.47 și cuva de 2 cm. Din diagramă (fig. 1) se poate observa că pentru concentrațiile de lucru este urmată legea Lambert-Beer. Sensibilitatea acestei metode este superioară celei care folosește prontosilul roșu și comparabilă celei a lui Griess-Ilosvay.

Calculul. Pentru calcul se ţine seamă de partea alicotă luată în lucru, se raportează rezultatul la totalitatea soluţiei absorbante (10 ml) şi se împarte la volumul de aer recoltat. Rezultatul final se va multiplica prin 2, pentru a se obţine cantitatea totală de NO_2, deoarece numai jumătate din bioxidul de azot a reacţionat pentru a da acid azotos, aşa cum s-a amintit mai înainte. Pentru exprimarea rezultatelor în N_2O_5, ultimul rezultat se va multiplica prin factorul 1,172 (9, 11).

Chiar în cazul cercetării unui azotit alcalin (Na, K) se poate utiliza etalon pentru dozarea oxizilor de azot ; în acest caz este nevoie de a ne servi de factori de conversiune, rezultatele înmulţindu-se cu 1,499 8 (practic 1,5) pentru a obţine cantitatea de $NaNO_2$ şi cu 1,849 7 (practic 1,85) pentru cea de KNO_2.

Concluzii

1. Sinteza compusului p-hidroxiazobenzensulfonamidă se face cu destulă uşurinţă, produsul obţinîndu-se în stare pură.

2. Soluţia sării sodice este solubilă şi are o putere tinctorială mare, ceea ce permite dozarea fotocolorimetrică a cantităţilor mici de azotiţi.

3. Sensibilitatea metodei pusă la punct pentru determinarea cantitativă a oxizilor de azot şi a nitriţilor este comparabilă cu aceea a metodei Griess-Ilosvay, eroarea fiind de $\pm 5\%$.

4. Acelaşi etalon, folosit pentru dozarea oxizilor de azot, poate servi şi la determinarea azotiţilor alcalini dacă se aplică coeficienţii respectivi de conversiune.

BIBLIOGRAFIE

1. BRATTON A. C., MARSHALL E. K. — *Biol. chem.*, 1939, nr. 128, p. 2 537—2 550.
2. BRETSCHNEIDER H., H. RAGER — *Monatsch. Chem. (Wien)*, 1950, nr. 81, p. 970—980.
3. FABRE R., TRUHAUT R., REGNIER M. T. — Traitement d'urgence des intoxications, Edit. Doin, Paris, 1957, p. 88.
4. FRANKLAND — *J. Chem. Soc.*, nr. 52, p. 533 ; nr. 53, p. 364 ; *Z. anal. Chem.*, nr. 30, p. 713.
5. JACOBS, MORRIS B. — The analytical chemistry of industrial poisons, hazards and solvents, ed. a II-a, 1959, p. 357—359. Interscience publishers Inc. New York.
6. IOANID N., BORŞ GH., POPA I. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1958, nr. 6., p. 487—489.
7. IOANID N., BORŞ GH., POPA I., ARMĂŞESCU L. — Lucrările sesiunii ştiinţifice I.M.F., Bucureşti, 13—15.IV.1956.
8. LOMBARD — *Bull. Soc. chim. Franç.*, 1913, nr. 13, p. 304 ; *Z. anal. Chem.*, 1914, p. 135.
9. POPA I., PUCEREA I., VASILIEV R. — Detectarea şi determinarea cantitativă a oxizilor de azot din atmosferele industriale. Lucrare premiată de Ministerul Sănătăţii, 1952.
10. POPA I., PUCEREA I., VASILIEV R. — *Farmacia (Bucureşti)*, 1953, nr. 1, p. 42—43.
11. POPA I. — Lucrări practice de toxicologie, Ed. I.M.F., Bucureşti, 1959.

Articol intrat în redacţie la 21.IX.1962.

Indicele de clasificare : 615.778.25:546.17

РЕЗЮМЕ

И. Попа, Т. Стан — ПРИМЕНЕНИЕ Р-ГИДРОКСИАЗОБЕНЗЕНСУЛЬФОНАМИДА В КАЧЕСТВЕ ЭТАЛОНА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКИСЕЙ АЗОТА И НИТРИТОВ

Соединение ρ-гидроксиазобензенсульфонамид $HO-C_6H_4-N=N-C_6H_4-SO_2-NH_2$ может быть с успехом применено для определения окисей нитрита натрия. Чувствительность метода может быть с успехом использовама для определения окисей нитрита натрия. Чувствительность метода можно сравнить с чувствительностью способа Грисс-Илосвай.

RÉSUMÉ

I. Popa, T. Stan — L'EMPLOI DE LA P-HYDROXYAZOBENZÈNE SULFONAMIDE COMME ÉTALON POUR LA DÉTERMINATION QUANTITATIVE DES OXYDES D'AZOTE ET DES NITRITES

Le produit p-hydroxyazobenzène-sulfonamide $HO-C_6H_4-N=N-C_6H_4-SO_2NH_2$ peut être utilisé avec succès dans la détermination des oxydes de nitrite de sodium. La sensibilité de la méthode est comparable à celle de Griess-Ilosvay.

SUMMARY

I. Popa, T. Stan — THE USE OF P-HYDROXYAZOBENZENSULFONAMIDE AS A STANDARD UNIT FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF NITROGEN OXIDES AND NITRITES

The compound p-hydroxyazobenzensulfonamide $HO-C_6H_4-N=N-C_6H_4-SO_2NH_2$ may successfully be used in the determination of sodium nitrite oxides. The sensitivity of the method is comparable to that of Griess-Ilosvay's.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Popa, T. Stan—DIE ANWENDUNG VON P-HYROXYAZOBENZENSULFONAMID ALS MAßSTAB FÜR DIE MENGENMÄßIGE BESTIMMUNG DER STICKSTOFFOXYDE UND DER STICKSTOFFVERBINDUNGEN

Die Verbindung p-Hydroxyazobenzensulfonamid $HO-C_6H_4-N=N-C_6H_4-SO_2NH_2$ kann mit Erfolg bei der Bestimmung der Natriumnitridoxyde verwendet werden. Die Sensibilität der Methode ist mit jener von Griess-Ilosvay vergleichbar.

REFERATE

METODĂ RAPIDĂ PENTRU DETERMINAREA SIMULTANĂ A IODULUI LIBER ŞI A CONŢINUTULUI ÎN IODURĂ A SOLUŢIILOR ALCOOLICE DE IOD, **P. Rózesa,** Acta Pharmaceutica Hungarica, XXXII, 1962, nr. 3, p. 97—101.

Din literatură se cunoaşte faptul că acidul azotos în mediu de acid clorhidric (20—30% HCl) oxidează iodurile la ioni de iod pozitiv. Iodul încărcat pozitiv formează în prezenţa acidului clorhidric clorură de iod, care disociază heterolitic în acest mediu cu o constantă dielectrică mare. Conţinutul de iod poate fi titrat cu tiosulfat de sodiu, după adăugare de iodură de potasiu conform ecuaţiei :

$$ICl + Ki = KCl + I_2$$

Metoda este aplicabilă la controlul tincturii de iod :

Se titrează cu tiosulfat de sodiu conţinutul în iod liber al tincturii. Se alcalinizează soluţia şi se fierbe pentru îndepărtarea alcoolului ; se adaugă acid clorhidric pînă la concentraţie de 20—25%, pe urmă soluţie de azotit de sodiu, pînă ce culoarea roşie-brună a iodului trece într-o culoare galbenă-pai. Produsul de reducere a acidului azotos — oxidul de azot — se îndepărtează prin adăugare de uree, care se descompune în azot şi bioxid de carbon. Titrarea se execută cu soluţie de tiosulfat de sodiu, după adăugare de carbonat, acid de potasiu şi iodură de potasiu.

Metoda este aplicabilă atît la scara de 0,1 n, cît şi la aceea de 0,01 n.

Schweiger Adalbert

CONTROLUL STABILITĂŢII SOLUŢIILOR DE CLORHIDRAT DE PAPAVERINĂ, **I. Ràcz**, Acta Pharmaceutica Hungarica, XXXII, 1962, nr. 3, p. 109—111.

S-a elaborat o metodă selectivă de cromatografie pe hîrtie pentru identificarea compuşilor de degradare a clorhidratului de papaverină (clorhidrat de papaverinolină, clorhidrat de papaveraldinină). Se întrebuinţează hîrtie Schleicher-Schüll 2 043/a impregnată cu soluţie-tampon fosfat-citrat (pH = 2,2), iar ca fază mobilă un amestec în proporţie de 1 : 1 n-butanol şi soluţie-tampon fosfat-citrat cu pH=2,2.

S-au luat în studiu diferite soluţii injectabile conţinînd clorhidrat de papaverină şi preparate după diverse procese tehnologice.

Se constată că :

a) produşii de descompunere pot fi identificaţi numai în cazul dacă se găsesc în proporţii care depăşesc 1% ;

b) în cazul acelor soluţii injectabile, care nu au fost înfiolate într-o atmosferă de gaz inert, după sterilizare se identifică prezenţa compuşilor de degradare ;

c) prezenţa formaldehidă-bisulfitul de sodiu nu a mărit mai mult stabilitatea soluţiilor injectabile de clorhidrat de papaverină, decît dacă ar fi fost înfiolate în prezenţă de bioxid de carbon.

Schweiger Adalbert

FARMACIA
vol. X, nr. 12, anul 1962

Determinarea cantitativă pentru pulberi alcaline

Farm. **A. Spitzer,** farm. **A. Schweiger,** farm. ing. **V. Popovici**
Lucrare efectuată în Laboratorul regional de controlul medicamentelor — Timişoara

Metodele prevăzute în literatură pentru dozarea pulberii alcaline care conţine 2 g sulfat de sodiu anhidru, 4 g fosfat de sodiu anhidru şi 6 g bicarbonat de sodiu sînt metode care prevăd o dozare volumetrică a fosfatului şi bicarbonatului şi o dozare gravimetrică a sulfatului, eventual şi a fosfatului (1) (2).

Huditz şi Flaschka (citaţi de 3) recomandă precipitarea ionului fosfat ca fosfat amoniacomagnezian, dar nu determină gravimetric, ci dizolvă precipitatul în EDTA şi retitrează excesul de EDTA cu sulfat de zinc.

Sijderius (4) determină ionul sulfat prin adăugarea unui exces de clorură de bariu, filtrează precipitatul şi în filtrat retitrează excesul cu o soluţie de EDTA.

Sajó (5) aplică aceeaşi metodă, cu deosebire, că nu filtrează precipitatul de sulfat de bariu, ci lasă să stea 15 minute, adaugă aceeaşi cantitate de alcool şi retitrează excesul.

Wilson (citat de 3) prevede după precipitarea sulfatului de bariu, titrarea excesului de bariu cu EDTA fără separarea precipitatului, în prezenţa complexonatului de magneziu.

Selcher (citat de 3) precipită sulfatul de bariu, filtrează şi determină excesul de bariu prin titrare indirectă cu EDTA şi clorură de magneziu.

Přibil (3) remarcă, în cartea sa, că în privinţa timpului necesar pentru precipitarea cantitativă, a sulfaţilor, părerile diferiţilor autori nu sînt unitare. Astfel, Belcher şi colaboratorii au stabilit că la un conţinut de 1—2 mg sulfat, precipitarea este cantitativă numai după 2 ore. La un conţinut de 30—50 mg sulfat, se poate proceda la titrare după 15 minute. Wilson titrează ionii de bariu în exces, practic imediat după precipitarea sulfaţilor. Munger, Faber şi Gwilt (citaţi de 3) limitează la un timp scurt precipitarea sulfatului de bariu. După Sijderius precipitarea este cantitativă numai după 24 de ore.

S-a studiat, de asemenea, şi influenţa temperaturii de fierbere asupra precipitării sulfatului de bariu. Astfel, Bond (citat de 3) atrage atenţia asupra faptului că prin fierbere îndelungată se obţin rezultate mai bune, numai din cauză că în acest fel se micşorează volumul soluţiei în care urmează să aibă loc precipitarea. Rezultate bune se pot obţine la concentraţii mici de sulfat şi fără fierbere, dacă se foloseşte pentru precipitare, un exces de clorură de bariu.

Din diferite experienţe de dozare volumetrică a ionului sulfat, făcute de noi, am constatat că : prezenţa ionului fosfat în soluţie împiedică această dozare, încălzirea soluţiei înainte de precipitare asigură o filtrare mai rapidă ; separînd precipitatul format prin filtrare, am realizat condiţii mai bune pentru a observa

virajul. Deci ca să putem doza ionul sulfat în pulbere alcalină, înainte de toate a trebuit să eliminăm ionul fosfat.

Bakács (6) propune determinarea cantitativă a ionului fosfat prin titrare directă cu o soluţie standard de sulfat de magneziu în prezenţa unui tampon amoniacal şi a indicatorului Eriochrom negru T. Se titrează pînă cînd nu se mai formează precipitat de fosfat amoniacomagnezian, ceea ce este indicat de schimbarea coloraţiei din albastru în violet.

În cercetările noastre, de a găsi o metodă expeditivă pentru dozarea pulberii alcaline, am aplicat metoda Bakács, cu mici modificări. În locul sulfatului de magneziu am folosit clorură de magneziu, iar în locul tamponului amoniacal am folosit amoniac, întrucît sărurile de amoniu măresc hidroliza precipitatului (7). Am filtrat precipitatul format. Filtratului încălzit i-am adăugat clorură de bariu în exces. Precipitatul de sulfat de bariu a fost îndepărtat prin filtrare, iar excesul titrat cu EDTA în prezenţa complexonatului de magneziu şi Eriochrom negru T.

Bicarbonatul în prezenţa fosfatului a fost determinat separat dintr-o porţiune a soluţiei după metoda cunoscută (1) (2).

METODE DE LUCRU

Reactivi necesari:

Soluţie de amoniac 10%
Alcool etilic 95°
Soluţie clorură de magneziu 0,05 M
Eriochrom negru T triturat, cu clorură de sodiu 1 : 100
Acid clorhidric diluat 10% M
Soluţie clorură de bariu 0,05 M
Soluţie-tampon amoniacal (clorură de amoniu 13,50 g, amoniac 88 g, apă 148 g)
Complexonat de magneziu
Soluţie EDTA 0,05 M
Soluţie acid clorhidric 0,1 n
Soluţie hidroxid de sodiu 0,1 n
Soluţie metil-oranj
Soluţie fenolftaleină

Se cîntăresc exact circa 4 g pulbere alcalină, se dizolvă într-un balon cotat de 100 ml (soluţia A). Se pipetează 10 ml din această soluţie într-un flacon de titrare de 100 ml, se adaugă 2 ml amoniac, 3 ml alcool şi 0,10 g indicator Eriochrom negru T. Se titrează fosfatul de sodiu cu clorură de magneziu 0,05 M pînă la coloraţia violetă stabilă. La începutul titrării se produce un viraj brusc în vişiniu, care numai încet revine la culoarea iniţială. În continuare, titrarea decurge normal.

1 ml $MgCl_2$ 0,05 m corespunde la 0,007 1 g Na_2HPO_4 sicc.

Precipitatul de fosfat amoniacomagnezian se filtrează sau pe hîrtie (Ederol nr. 4 Ø 15 cm filtrînd încet sau pe nucă filtrantă 3G4. Filtrul se spală de mai multe ori cu apă distilată, pînă nu mai dă reacţie pentru ionul sulfat. Soluţia se acidulează cu acid clorhidric (pH = cca. 4), se încălzeşte la fierbere şi se adaugă dintr-o biuretă, picătură cu picătură, 20 ml clorură de bariu 0,05 M. Se filtrează precipitatul format şi se spală de 2—3 ori cu apă distilată pînă nu mai dă reacţie pentru ionul bariu. Filtratul se neutralizează, se adaugă soluţie-tampon amoniacal, 1 g complexonat de magneziu şi indicator Eriochrom negru T. Se titrează cu EDTA 0,05 m pînă la culoare albastră netă. 1 ml clorură de bariu 0,05 M corespunde la 0,007 11 g Na_2SO_4 sicc.

DOZAREA BICARBONATULUI DE SODIU

Se pipetează 10 ml soluţie A într-un balon de 300 ml şi se titrează cu acid clorhidric 0,1 n bicarbonatul şi fosfatul de Na în prezenţa indicatorului metil-oranj. După titrare soluţia se fierbe timp de 2 minute şi se răceşte. Se adaugă fenolftaleină şi se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 n de la fosfat monosodic la cel disodic. Diferenţa între cele 2 titrări indică cantitatea de bicarbonat de sodiu.

1 ml HCl 0,1 n corespunde la 0,008 402 g $NaHCO_3$.

BIBLIOGRAFIE

1. STANCIU N. — Analiza preparatelor farmaceutice, Ed. I.P.S.M.F., Bucureşti, 1956.
2. BERAL H. — Controlul medicamentelor, Ed. I.P.S.M.F., Bucureşti, 1958.
3. PŘIBIL R. — Complexonii în chimia analitică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1961.
4. SIJDERIUS R. — *Analitica Chimica Acta,* 1954, nr. 10, p. 517.
5. SAJÓ I. — Komplexometria Müszaki Könyvkiadó, Budapest, 1959.
6. BAKÁCS E. — Magyar kémiai folyóirat, 1954, vol. 60, nr. 229, p. 31.
7. ALEXEEVSKI, GOLŢ, MUSEKIN — Analiza cantitativă, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1956.

Articol intrat în redacţie la 19.V.1962.

Indicele de clasificare : 615.732.135—014.3

РЕЗЮМЕ

А. Шпицер, А. Швайгер, В. Попович — КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЩЕЛОЧНЫХ ПОРОШКОВ

Описывается волюметрический метод определения компонентов в щелочном порошке. Метод состоит из титрования фосфата хлористым магнием в аммиакальном растворе (индикатор эриохром черный Т). В ту же отфильтрованную пробу добавляют в избытке хлористый барий, который вновь титруют с EDTA (индикатор эриохром черный Т). В другой пробе определяется бикарбонат натрия при наличии фосфата с соляной кислотой и гидроокисью натрия (индикатор метил-оранж-фенолфталеин).

RÉSUMÉ

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — UNE MÉTHODE DE DÉTERMINATION QUANTITATIVE DES POUDRES ALCALINES

On décrit une méthode volumétrique pour déterminer les éléments constitutifs de la poudre alcaline. La méthode consiste dans le titrage du phosphate au moyen du chlorure de magnésium dans une solution ammoniacale (indicateur Eriochrome noir T). A la même épreuve filtré on ajoute du chlorure de barium en excès et on répète le titrage à l'aide d'EDTA (indicateur Eriochrome noir T). Dans une autre épreuve est effectuée la détermination du bicarbonate de sodium à côté du phosphate à l'aide de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium (indicateur méthyl-orange-phénolphtaléine).

SUMMARY

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — QUANTITATIVE DETERMINATION OF ALKALINE POWDERS

A volumetric method for the determination of alkaline powder components is described. The method consists in phosphate titration by the aid of magnesium chloride in an ammonia solution (indicator Eriochrome black T). To the same

filtered sample barium chloride in excess is added and titered again with EDTA (indiator Eriochrome black T). In another sample, along with the phosphate, sodium bicarbonate was determined with hydrochloric acid and sodium hydroxide (indicator methyl-orange-phenolphthalein).

ZUSAMMENFASSUNG

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — MENGENMÄßIGE BESTIMMUNG DES ALKALISCHEN PULVERS

Es wird eine volumetrische Methode zur Bestimmung der Bestandteile des Alkalipulvers beschrieben. Die Methode besteht in der Titration des Phosphats mit Magnesiumchlorid in einer ammoniakalen Lösung (Indikator Eriochrom schwarz I). Der gleichen filtrierten Probe wird Bariumchlorid in Überschuß zugesetzt, das wieder mit EDTA (Indikator Eriochrom schwarz I) titriert wird. Durch eine andere Probe wird neben dem Phosphat das Natriumbicarbonat mit Salzsäure und mit Natriumhydroxyd (Indikator Methylorange-Phenolphthalein) bestimmt.

FARMACIA
vol. X, nr. 12, anul 1962

Dozarea volumetrică a cloramfenicolului în supozitoare

Farm. **A. Schweiger**, farm. **A. Spitzer**, farm. ing. **V. Popovici**

Lucrare efectuată în Laboratorul regional de controlul medicamentelor, Timișoara

M. Hädicke și G. Schmid recomandă o determinare cantitativă a cloramfenicolului prin dezagregarea acestuia și dozarea clorului eliberat prin metoda argentometrică. Metoda prevede o dezagregare alcalină cu NaOH, iar după neutralizare și acidulare cu HNO_3 adaugă un exces de $AgNO_3$ 0,1 n. După filtrarea precipitatului format retitrează excesul cu NH_4SCN 0,1 n.

Metoda a fost experimentată de noi și găsită bună, dînd rezultate satisfăcătoare.

Cloramfenicolul însă în receptura magistrală este prescris în mare majoritate, sub formă de supozitoare. În cazul acesta prezența butirului cauzează anumite greutăți în dozarea cloramfenicolului. Am încercat separarea substanței active de butir, ceea ce se poate efectua teoretic, folosind eter de petrol și propilenglicol ca solvenți însă nu am obținut bune rezultate la dozare. Am încercat arderea supozitoarelor și apoi calcinarea reziduului, dar nu am putut doza clorul în mod satisfăcător.

Dezagregarea directă întîmpină greutăți din cauza formării unei spume abundente provenită din saponificarea butirului cu NaOH. Totuși am folosit această metodă, aplicînd anumite modificări necesare. Pentru reducerea formării de spumă am întrebuințat alcool izooctilic. Am folosit un balon cotat de 100 ml în scopul obținerii unei suprafețe libere cît mai mici, pe lîngă asigurarea unui strat cît mai gros de alcool.

Rezultatele obținute sînt reproductibile și între aceleași limite ca la dozarea substanței pure (tabelul I).

Tabelul I

Masa cîntărită	Conținut în cloramfenicol	Cloramfenicol găsit	%	Diferența în % față de conținutul teoretic
0,495 8	0,096 59	0,095 07	98,43	1,56
0,508 7	0,099 1	0,097 445	98,33	1,67
0,511 0	0,099 55	0,098 07	98,51	1,49
0,483 9	0.094 27	0,092 31	97,92	2,08
0,488 8	0,095 22	0,094 02	98,74	1,26
0,517 1	0,107 3	0,106 3	99,08	0,92
0.510 2	0,099 39	0,097 06	97,66	2,34
0,491 6	0,095 77	0,094 14	98,30	1,70
0,520 9	0,101 49	0,099 435	97,98	2,02
0,498 7	0,097 15	0,095 38	98,18	1,82

METODA DE LUCRU

Reactivi necesari : Hidroxid de sodiu 30%
Alcool izooctilic
Acid nitric
Azotat de argint 0,1 n
Sulfocianură de amoniu 0,1 n
Soluţie alaun feric

Se cîntăreşte exact o cantitate de supozitor corespunzătoare cu cca. 0,10 g cloramfenicol, se transvazează într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 15 ml NaOH 30%, 5 ml alcool izooctilic. Pe balon se pune o pîlnie acoperită cu o sticlă de ceas şi se fierbe încet timp de 15 minute. Pereţii balonului se spală cu cca. 15 ml apă. Soluţia se amestecă bine şi se răceşte. Se adaugă, picătură cu picătură, cca. 11 ml HNO_3 concentrat (pînă la reacţie acidă), răcind mereu balonul. La soluţia răcită şi bine amestecată se adaugă 20 ml $AgNO_3$ 0,1 n. Se amestecă energic cîteva minute şi se lasă în repaus să se depună precipitatul.

Soluţia cu precipitat se filtrează într-un alt balon cotat de 100 ml. Balonul se spală cu 10—15 ml apă şi se completează pînă la semn, 50 ml din soluţie se pipetează într-un balon de 300 ml şi se titrează excesul de $AgNO_3$ cu NH_4SCN 0,1 n, în prezenţa de alaun feric ca indicator.

1 ml $AgNO_3$ 0,1 n corespunde la 0,016 15 g cloramfenicol.

BIBLIOGRAFIE

1. M. HÄDICKE, G. SCHMID — Vorschlag zum Massanalytischen Bestimmung des abspaltbaren Chlors in Chloramphenikol, fürnden Nachtrag zum DAB 6. Pharm. Zentralhalle, 1956, nr. 10, p. 388.
2. V. HEROUT şi colab. — Tehnica lucrărilor de laborator în chimia organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1959.
3. KUZNEŢOV şi colab. — Reactivi şi produse chimice, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956.
4. * * * — Farmacopeea romînă, ed. a VII-a.

Articol intrat în redacţie la 19.V.1962.

Indicele de clasificare : 615.779.93 Cloramfenicol—015.13

РЕЗЮМЕ

А. Швайгер, А. Шпицер, В. Попович — ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРАМФЕНИКОЛА В СВЕЧАХ

Описывается волюметрический метод определения хлорамфеникола в свечах.

Метод состоит в щелочном разложении (NaOH) при нагреве вещества в присутствии изооктилового спирта в качестве противовспенивающего агента. После подкисления азотной кислотой добавляется в избытке 0,1 Н раствор нитрата серебра. Фильтруется и на части раствора определяется избыток нитрата серебра с помощью 0,1 Н раствора сульфоцианида аммония.

RÉSUMÉ

A. Schweiger, A. Spitzer, V. Popovici — LE DOSAGE VOLUMÉTRIQUE DU CHLORAMPHÉNICOL DANS LES SUPPOSITOIRES

On décrit une méthode volumétrique pour la détermination du chloramphénicol dans les suppositoires.

La méthode consiste dans la désagrégation alcaline de la substance (NaOH) faite à chaud en présence de l'alcool iso-octylique, en tant que facteur anti-écumant. Après l'acidulation avec de l'acide azotique, on ajoute une solution 0,1 n. d'azotate d'argent en excès. On filtre et on détermine sur une certain portion l'excès d'azotate d'argent à l aide d'une solution 0,1 n. de sulfocyanure d'ammonium.

SUMMARY

A. Schweiger, A. Spitzer, V. Popovici — VOLUMETRIC DETERMINATION OF CHLORAMPHENICOL IN SUPPOSITOIRES

A volumetric method for the determination of chloramphenicol in suppositories is described.

The method consists in warm alkaline disaggregation (NaOH) of the substance in the presence of izooctilic alcohol as antifoam agent. After acidulation with nitric acid, silver nitrate in excess in a 0.1 n solution is added ; it is then filtered and the silver nitrate in excess is determined with a 0.1 n ammonium sulfocianide solution.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Schweiger, A. Spitzer, V. Popovici — VOLUMETRISCHE BESTIMMUNG DES CHLORAMPHENICOLS IN SUPPOSITORIEN

Es wird eine volumetrische Methode zur Bestimmung des Chloramphenicols in Suppositorien beschrieben.

Die Methode besteht in der alkalischen Zersetzung (NaOH) der Substanz im warmen Milieu, in Gegenwart von isooktilischem Alkohol als schaumbildungbekämpfendes Agens. Nach der Ansäuerung mit Salpetersäure wird Silbernitratlösung 0,1 n in Überschuß zugesetzt. Ferner wird filtriert und an einem Anteil der Überschuß an Silbernitrat mit Ammoniumschwefelcyanid 0,1 n-Lösung bestimmt.

REFERATE

DESPRE CONTROLUL ANALITIC AL PREPARATELOR POLIVITAMINICE, Comunicarea I : DETERMINAREA POLAROGRAFICĂ A CONȚINUTULUI ÎN VITAMINĂ K, **K. Burger,** Acta Pharmaceutica Hungarica, XXXII, 1962, nr. 4, p. 180—187.

Autorul a studiat condițiile determinării polarografice a vitaminei K (menachinon-bisulfit de sodiu). A stabilit influența pH asupra valorii potențialului jumătății de trepte și asupra polarogramei, respectiv a elaborat condițiile optime ale unei determinări analitice. De asemenea a stabilit influența prezenței altor vitamine asupra polarogramei vitaminei K. În sfîrșit a aplicat metoda și la determinarea conținutului în vitamina K a preparatelor polivitaminice, deci pe lîngă vitaminele A, B_1, B_2, C, D_2, E, precum și pe lîngă amida acidului nicotinic. Determinarea polarografică are loc în extractul apos al probei.

Eroarea maximă relativă $= \pm 5\%$.

Schweiger Adalbert

DETERMINAREA ARGENTOMETRICĂ A SULFADIMETILPIRIMIDINEI ÎN SUBSTANŢA DE BAZĂ ŞI ÎN SPECIALITĂŢI FARMACEUTICE, **L. Szabolcs**, Acta Pharmaceutica Hungarica, XXXII, 1962, nr. 4, p. 145—155.

S-a elaborat o metodă de determinare argentometrică pentru sulfadimetilpirimidină, conform căreia se stabileşte direct cantitatea, dizolvînd sarea sa de argint în acid azotic sau, în mod indirect, prin titrarea cu sulfocianură de potasiu 0,1 n a excesului de azotat de argint în filtrat.

În specialităţile conţinînd sulfadimetilpirimidină, sulfametiltiazol şi sulfatiouree, se stabilesc sulfadimetilpirimidina şi sulfametiltiazolul împreună, pe cînd sulfatioureea se determină tot în aceeaşi probă prin distrugerea sulfurii de argint formată în cursul reacţiei.

S-a reuşit să se elimine acţiunea acidului stearic care deranjează determinarea substanţelor active.

Avantajul metodei comunicate constă în faptul că se pot determina substanţele de bază, chiar şi în prezenţa altor principii active (vitamine etc.), care interferează în cazul altor metode aplicate.

Schweiger Adalbert

E 2159

SUMARELE REVISTEI „FARMACIA" PE ANUL 1962

Nr. 1/1962

REFERATE GENERALE

Pag.

Farm. dr. **I. Popa**, farm. **A. Labud**, dr. **Edith Birtler** — Sulfonamide diuretice . . . 1

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Lê Quang Toan, D. Tefas — Cercetări în clasa tiazolilor. Studii pentru obținerea unor izocianați și aldehide tiazolice 19
Ing. **N. Murgu**, ing. **S. A. Cociașu**, farm. **V. Pușcă** — Contribuții la sinteza nicotinamidei 27
Dr. **E. Pușcaru**, dr. **V. Zotta**, farm. **Margareta Popescu**, farm. **Ana Serper**, farm. **Jana Hociung**, farm. **Ana Gașmet**, farm. **Rodica Ionescu** — Cercetări în seria N-metilpiperazinei (III). Derivați ai acizilor nitrobenzoici și ai acizilor nicotinici cu eventuală acțiune cardiovasculară 35

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. **R. Vasiliev**, farm. **Vera Scînteie**, farm. **Elena Sișman** — Dozarea în mediu neapos a codeinei și luminalului din produsul „codenal" 41
Farm. **I. Abrudan**, farm. **A. Farkas**, farm. **V. Georgesi**, farm. **M. Mathe-Szabo**, farm. **M. Pop**, farm. **A. Popescu**, farm. **R. Schneider**, farm. **E. Surtea**, farm. **E. Szekernyes**, farm. **A. Szànto**, farm. **E. Weinrich** — Propuneri pentru îmbunătățirea calității unor unguente oftalmice 47
Farm. **R. Schneider**, farm. **A. Szánto** — Unguente cu borat de zinc și aplicarea lor în oftalmologie 50
Farm. **V. Georgiesi**, farm. **M. Pop**, farm. **A. Popescu**, farm **E. Szekernyes** — Considerații asupra preparării unguentului oftalmic de cloramfenicol și a unguentului de oxid galben de mercur 51
Farm. **Aurelia Farkas**, farm. **A. Szánto**, farm. **Elena Surtea** — Studiul mărimii și dispersiei particulelor unor substanțe medicamentoase în anumite baze de unguente 53

NOI MEDICAMENTE ROMÎNEȘTI

* * * Antideprin, suplin, mialgin 57

RECENZII — REFERATE

Nr. 2/1962

REFERATE GENERALE

Prof. **P. Ionescu Stoian**, farm. ing. **H. Beral**, farm. **Elena Demetrescu** — Farmacopeea U.R.S.S., ediția a IX-a 65
Farm. **Laura Staicovici-Brădișteanu** — Poziția centropneinei în complexul enzimatic pancreatic 77

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Conf. **E. Pușcaru**, dr. **V. Zotta**, farm. **Margareta Popescu**, farm. **Ana Serper**, farm. **Jana Hociung**, farm. **Ana Gașmet**, farm. **Rodica Ionescu** — Cercetări în seria N-metilpiperazinei (III). Derivați ai acizilor nitrobenzoici și ai acizilor nicotinici cu eventuală acțiune cardiovasculară 81
Conf. **C. Marcu**, dr. **P. Gheorghiu**, chim. **Viorica Bratu**, dr. **M. Manuchian**, dr. **Em. Manolescu**, dr. **D. Dobrescu**, dr. **P. Gane** — Cercetări privind activitatea antituberculoasă a unor hidrazone din clasa tiazolilor. Nota I. Cercetări **in vitro** asupra bacilului Koch 87
Prof. **S. Oeriu**, farm. **Maria Agnes Dimitriu**, ing. chim. **I. Crăescu** — Obținerea glucozaminei din crustacee și importanța ei în terapeutică 93
Prof. **A. Teitel**, dr. **Em. Manolescu**, dr. **V. Stroescu**, prof. **M. Vanghelovici**, chim. **Cătălina Demetrescu** — Cercetarea acțiunii antispastice și antihistaminice a unor noi hidrazide substituite active 99

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. **Gh. Dăianu**, farm. **Eva Bzduch** — Perfuzie cu bicarbonat de sodiu . . 107

ISTORIA FARMACIEI

Dr. **C. Săndulescu** — Istoria cuvîntului „farmacie" 111

NOI MEDICAMENTE ROMÎNEȘTI

* * * Ergomet, Trombostop 117

RECENZII — REFERATE

Nr. 3/1962

REFERATE GENERALE

Farm. **D. Bedeleanu** — Probleme de farmacie la al V-lea Congres internațional de biochimie (Moscova 10—16 august 1961) 129
Farm. dr. **G. Spech** — Contribuții la fabricarea și valorificarea chamazulenei în țara noastră 139

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. **C. Popescu**, farm. **V. Stănescu**, farm. **Marieta Beaca**, farm. **Dumitra Zubcov**, farm. **Raisa Motocescu**, farm. **Letiția Lorenț**, farm. **Nadejda Pîslărașu**, farm. **Cornelia Fica** — Noi baze de unguente pentru preparatele magistrale și tipizate 149
Farm. ing. **O. Contz**, farm. **Marcela Gheorghiu**, dr. **Al Iuracec** — Studiul cromatografic al alcaloizilor din unele specii de **Aconitum** din Republica Populară Romînă 159
Prof. **A. Teitel**, conf. **P. Gheorghiu**, dr. **Viorica Bratu**, dr. **V. Stroescu**, dr. **Em. Manolescu**, prof. **M. Vanghelovici**, chim. **Cătălina Demetrescu**, dr. **P. Gane**, dr. **A. Popa**, chim. **Ritta Schwartz** — Asupra activității antituberculoase a unor noi hidrazide substituite din seria acidului a-benzoilaminocinamic (Nota I) 169

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Col. farm. dr. **C. Apreotesei** — Determinator pentru electroforegrame (DEF) 175

ISTORIA FARMACIEI

C. Bercuș, **V. Molin** — Date noi în legătură cu înființarea Grădinii botanice din București 177

RECENZII — REFERATE

Nr. 4/1962

Farm. **A. Schweiger,** farm. ing. **V. Popovici,** farm. **A. Spitzer** — Reologia și importanța ei pentru farmacie 193

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Dr. **V. Zotta,** farm. **D. Oțeleanu,** farm. **Aurora Morait,** farm. **C. Chiriță,** prof. **Al. Mavrodin** — Cercetări în clasa monoeteralchilrezorcinolică (VII). Noi compuși cu acțiune antihelmintică 203

Ing. farm. **N. Țuchel,** farm. **Vasilica Antonescu,** farm. **St. Moisescu.** — Contribuții la studiul stabilității soluțiilor de cloral hidrat și luminal sodic 213

Prof. **A. Teitel,** prof. **M. Vanghelovici,** conf. **P. Gheorghiu,** dr. **V. Stroescu,** chim. **Viorica Bratu,** chim. **Cătălina Demetrescu,** dr. **Em. Manolescu,** dr. **Em. Popescu,** dr. **A. Popa** — Studiul activității antituberculoase a unor derivați hidrazidici din seria acidului α-benzoilaminocinamic și a acidului fenilacetic (nota a II-a) 219

Conf. **P. Gheorghiu,** conf. **C. Marcu,** chim. **Viorica Bratu,** dr. **D. Dobrescu,** dr. **M. Manuchian,** dr. **V. Stroescu,** dr. **A. Popa,** dr. **Em. Popescu,** chim. **Rita Schwartz** — Studiul acțiunii antituberculoase a unor noi derivați de tiouree (4-metiltiazolintiouree) 229

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Prof. **V. Ciocănelea,** farm. **I. Ban,** farm. **V. Filipaș,** dr. **I. Vinți,** dr. **S. Precup** — Studiul unor excipienți pe bază de gelatină, pentru diferite forme galenice cu acțiune prelungită 235

Farm. **V. Lupea,** farm. **V. Bodeanu** — Contribuții la studiul conținutului în cupru al pîinii obținute din făina de diferite extracții 239

Farm. **Elena Rednic** — Aspecte noi în formulările magistrale oftalmologice. Asocieri de antibiotice cu diverși produși chimici 243

FARMACOPEEA

Farm. **Elena Ioachimescu,** farm. **Florentina Platon** — Contribuții la studiul dozării alcaloizilor din tinctură de **belladonna** 247

REFERATE

Nr. 5/1962

LUCRĂRI. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. **Gh. Ciogolea,** farm. **Gh. Morait,** farm. **C. Baloescu,** farm. **N. Teodorescu,** farm. **Silvia Creangă,** farm. **M. Tudor,** farm. **Laurenția Petroniu,** farm. **Georgeta Ionescu** — Dozarea complexonometrică a veronalului . . . 257

Prof. **N. Ioanid,** farm. dr. **Gh. Borș,** farm. dr. **I. Popa,** farm. **L. Armășescu,** farm. **T. Stan** — Studiu comparativ al metodelor pentru dozarea nicotinei aplicate în toxicologie 263

Prof. **V. Ciocănelea,** farm. **Elena Roșu,** farm. **A. Rub-Saidac,** farm. **O. Bugrariu,** farm. **A. Popovici,** farm. **V. Filipaș** — Studiul calității uleiului de floarea soarelui folosit pentru soluții injectabile uleioase (Nota I) . . 272

Conf. **E. Constantinescu,** farm. **I. Ciulei,** farm. **Maria Stănescu** — Identificarea, dozarea și extragerea alantoinei din planta **Echium vulgare L.** . . . 277

Farm. **R. Vasiliev,** farm. **Vera Scînteie,** farm. **J. Fruchter** — Dozarea în mediul neapos a piramidonului și veronalului din produsul „Veropirin" . . . 283

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. **V. Georgiesi,** farm. **A. Popescu,** farm. **E. Szekernyes** — Contribuții la utilizarea **tween**-urilor în receptura farmaciei Clinicilor din Cluj . . 289

Farm. **G. Velescu** — Metodă de determinare cantitativă a sulfului în unguente 297
Farm. **Gr. Coșoveanu** — Metodă de dozare a anhidridei ftalice și a esterilor acizilor ftalic și sebacic din aer și amestecuri 299
Maria Retezeanu, farm. **C. Constantinescu** — Date în legătură cu variația conținutului în principii active a unor droguri vegetale prin conservare . . 305

RECENZII — REFERATE

Nr. 6/1962

REFERATE GENERALE

Colonel farm. **C. Apreotesei**, farm. **M. Teodosiu** — Cîteva aplicații ale electroforezei pe hîrtie în controlul medicamentelor 321

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. **Gh. Ciogolea**, farm. **Gh. Morait**, farm. **Nguyen-Hun-Bây** — Dozarea complexonometrică a hipofosfiților alcalini 331

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Prof. **P. Ionescu Stoian**, farm. **E. Savopol** — Suspensii farmaceutice . . . 335
Farm. **Elena Tarpo**, farm. **Marcela Gheorghiu** — Contribuții la studiul dozării oximetilantrachinonelor din produsele, Extractum frangulae fluidum et spisum și Vegelax 341
Farm. dr. **I. Popa**, dr. **Gh. Borș**, farm. **L. Armășescu**, farm. **T. Stan** și prof. **N. Ioanid** — Dozarea colorimetrică a azotiților și azotaților în amestec 347
Farm. **E. Grigorescu** — Metoda rapidă de identificare a flavonelor în produse vegetale 353
Farm. dr. **D. Monciu**, farm. **T. Uricaru**, farm. **I. Andrei** — Contribuții la analiza preparatelor farmaceutice magistrale. Nota I. Dozarea fosfatului de codeină și a dioninei în amestecuri 355
Farm. **K. Coloman** — Metode de rezolvare a unor prescripții magistrale . . 361
Farm. **A. Nan** — Despre formule magistrale întîlnite în farmacie 367

RECENZII — REFERATE

Nr. 7/1962

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. **V. Galea**, **Maria Arieșan** — Aprecierea preliminară a concentrațiilor maxime admisibile de substanțe străine din alimente și impurități din medicamente 385
Farm. dr. **A. Opari**, farm. dr. **D. Monciu**, dr. **Constanța Rău**, laborant **Marie-Jeanne Apostol** — Contribuții la prepararea și controlul unor forme farmaceutice cu amidazin 391
Farm. dr. **I. Popa**, farm. **Angela Voicu** — Dozarea complexonometrică a diabetamidului și cicloralului 399
Farm. ing. **O. Contz**, farm. **Marcela Gheorghiu**, dr. **Al. Iuracec** — Studiul cromatografic al migrării alcaloizilor din speciile **Aconitum callibotryon Rchb., Aconitum romanicum Wol.** și **Aconitum tauricum Wulf.** . . 403

TEHNICĂ, RAȚIONALIZAREA MUNCII

Prof. **C. Popescu**, ing. **C. Pîslărașu**, farm. **Nadejda Pîslărașu** — Model de dispozitiv pentru determinarea rezistenței tabletelor 409
Farm. **Gh. Dăianu**, farm. **Eva Bzduch**, farm. **Stela Manu**, farm. **Georgeta Frățilă**, chim. **Sara Fischer**, chim. **M. Farcaș** — Prepararea soluției injectabile de novocaină la nivelul farmaciei Spitalului Baia Mare . . . 419
Elena Ioachimescu, **R. Zitti**, **V. Ionescu** — Contribuții la studiul metodologiei de control al ceaiurilor medicinale 425

FARMACOPEEA

V. Arieşan, F. Danciu, I. Kun, Z. Cojocaru, M. Pitea — Observaţii şi contribuţii pe marginea reacţiilor de identificare din Farmacopeea Romînă, ediţia a VII-a 429

NOI MEDICAMENTE ROMÎNEŞTI

Cofedol. Sintalgon 439

RECENZII — REFERATE

Nr. 8/1962

REFERATE GENERALE

Prof. **P. K. Aliev** — Plante ale căror uleiuri eterice conţin terpeni aciclici 449

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. **Gh. Ciogolea**, farm. **Gh. Morait**, farm. **N. Teodorescu**, farm. **Silvia Creangă**, farm. **Nirvana Nicoară** — O nouă metodă de dozare volumetrică a plumbului 457

Prof. **P. Ionescu Stoian**, farm. **Petra Ban**, farm. **E. Savopol**, farm. **Elena Georgescu**, farm. **Dorina Dincă** — Contribuţii la studiul cornului de secară Nota I. Prepararea soluţiei injectabile 463

Prof. **V. Galea**, farm. **N. Preda**, chim. **V. Stănculescu**, farm. **M. Gagiu**, chim. **I. Pitea** — Modificări biochimice provenite prin influenţa toxică a anilinei experimentale pe şobolani 471

Farm. **A. Constantinescu**, farm. **T. Stan**, farm. **N. Popovici** — Contribuţii la separarea electroforetică a stricninei şi chininei dintr-un amestec de tincturi 477

Farm. **E. Grigorescu**, farm. **V. Nuţu**, farm. **S. Cristea** — Contribuţii la studiul farmacognostic al produselor flores et fructus Crataegi (Crataegus monogyna Iacq) 483

Farm. **Irina Solomon-Ionescu**, farm. **Domnica Popescu**, chim. **T. Constantinescu** — Studiul metodelor de dozare a metiltiouracilului din comprimate 491

TEHNICĂ, RAŢIONALIZAREA MUNCII

Farm. **A. Spitzer**, farm. **A. Schweiger**, farm. ing. **V. Popovici** — Metoda volumetrică aplicată pentru determinarea cuprului aluminat 497

RECENZII — REFERATE

Nr. 9/1962

REFERATE GENERALE

Farm. **Viorica Mîndreci**, farm. **S. Copolovici**, farm. **Gh. Mincef**, farm. **Ileana Popescu**, farm. **Elena Enăchescu**, farm. **Elena Diniu** — Noi puncte de vedere la prepararea colirelor 513

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Farm. **L. Fülöp**, chim. **A. Blazsek** — Determinarea complexometrică a hipofosfiţilor I. Titrarea complexometrică a hipofosfiţilor alcalini 525

Prof. **V. Galea**, farm. **Maria Arieşan**, farm. **Georgeta Luputiu** — Modificări biochimice în ficatul şobolanilor albi sub influenţa coloranţilor organici de sinteză oranj G.G.N. şi amarant 531

Farm. **Lia Somer, Leonie Mintzer, Georgeta Rîndaşu** — Acţiunea antimicrobiană a uleiului volatil extras din **Herba Equiseti minoris** 535

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

D. Ceaușescu — Determinarea volumetrică rapidă a ionului SO_4^{--} în formele farmaceutice 543
Farm. **Irina Solomon-Ionescu,** chim. **Maria Prodescu,** farm. **Elena Cuciureanu** — Contribuții la studiul determinării cantitative a bromurii de neostigmin din comprimate 551
Chim. **M. Madgearu,** chim. **Maria Predescu,** farm. **Irina Solomon-Ionescu** — Dozarea colorimetrică a sulfatului de benzedrină din comprimate . . 555

ORGANIZARE. ISTORIA FARMACIEI

Farm. **T. Horvàth, M. Ajtay** — Probleme de organizare a farmaciilor moderne. 559
Dr. **S. Izsak** — Trecutul și prezentul istoriei farmaciei în R.P.R. . . . 565

ANUNȚURI — REFERATE

Nr 10/1962

REFERATE GENERALE

Farm. **Gh. Mărășoiu,** dr. **E. Savopol** — Tablete cu acțiune retard 577

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Farm. dr. **D. Gr. Constantinescu,** farm. dr.**Maria Retezeanu,** farm. **Rodica Oțeleanu,** farm. dr. **Margareta Constantinescu, E. Grigorescu** — Testarea cantitativă a acțiunii citostatice a medicamentelor alchilante 587
Farm. dr. **V. Zotta,** farm. **Margareta Popescu,** farm. **Ana Serper,** farm. **Jana Hociung,** farm. **Ana Gașmet** — Cercetări din seria N-metal piperazinei IV. Esteri ai β și γ-hidroxialchilmetilpiperazinei 605
Conf. dr. **E. Constantinescu,** farm. **Doina Albulescu,** studenți : **Elena Baltă, Cornelia Chirilă, Maria Georgescu, Felicia Nicolae, Veturia Nicolescu** — Studiul repartiției saponozidelor în diverse plante indigene aparținînd familiei Scrophulariaceae 613

TEHNICĂ, RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. dr. **E. Savopol,** farm. **Verona Ionică** — Contribuții la studiul soluțiilor extractive. Prepararea tincturilor 619
Prof. dr. **V. Galea,** farm. **N. Preda,** chim. **V. Stănculescu** — Date cromatografice asupra reticulinei . . . . , ... , . 625
Farm. **Irina Solomon-Ionescu,** farm. **Domnica Popescu,** farm. **Maria Nicola** — Cercetări cu privire la stabilirea unei metode de dozare pentru produsul meprobamat 627

DIN ACTIVITATEA FILIALELOR U.S.S.M.

REFERATE

Nr. 11/1962

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Farm. **A. Moldovan** — Stabilizarea soluțiilor injectabile conținînd ioni CO_3“ și HCO_3[1] 641
Farm. **Maria Repta** — Contribuții la studiul farmacognostic al unor specii din genul **Symphytum** 645
Dr. **Gh. Feszt,** farm. **Elisabeta Rácz-Kotilla,** dr. **I. Bérczi,** farm. **G. Rácz** — Acțiunea diuretică a extractelor de Hibiscus trionum L (Zămoșiță) . . 651

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Farm. **N. Maximescu**, farm. **Elena Grigorescu** — Realizarea unor forme farmaceutice lichide cu substanțe greu solubile prin intermediul polisorbatului 80 657
Prof. **C. Popescu**, farm. **Cl. Brăileanu**, farm. **V. Stănescu**, farm. **Cornelia Fica**, dr. **A. Pandele**, dr. **D. Gherculescu** — Folosirea undecilinatului de ortoxichinoleină în ginecologie 667
Farm. **Al. Matei**, farm. **E. Pavel**, farm. **Doina Bratu**, farm. **Iulia Vasilescu**, farm. **Elena Ionescu**, farm. **Rodica Batlazar**, farm. **Ivona Georgescu**, farm. **Ioana Popescu** — Rezolvarea unor probleme de tehnică farmaceutică 673

FARMACOPEEA

Farm. **Verona Ionică**, dr. **E. Savopol**, farm. **Florica Mihăilescu**, farm. **Natalia Vitec** — Stabilirea limitelor concentrației alcoolice la tincturi și extracte 683

ISTORIA FARMACIEI

INFORMAȚII — RECENZII — REFERATE

Nr. 12/1962

REFERATE GENERALE

Dr. **V. Zotta**, farm. **Ana Serper**, farm. **Margareta Popescu** — Medicamente inhibitoare ale monoaminoxidazei 705

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Farm. **Maria Retezeanu**, farm. **Cornel Constantinescu** — Contribuții la studiul variațiilor în greutate ale drogurilor vegetale prin conservare . . . 717
Farm. **Elena Tarpo**, farm. ing. **O. Contz**, farm. **Marcela Gheorghiu** — Contribuții la studiul dozării furanocromelor din fructele de *Ammi visnaga L.* 737

TEHNICĂ. RAȚIONALIZAREA MUNCII

Dr. **I. Popa**, farm. **T. Stan** — Folosirea P-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru determinarea cantitativă a oxizilor de azot și a azotiților 745
Farm. **A. Spitzer**, farm. **A. Schweiger**, farm. ing. **V. Popovici** — Determinare cantitativă pentru pulberi alcaline 751
Farm. **A. Schweiger**, farm. **A. Spitzer**, farm. ing. **V. Popovici** — Dozarea volumetrică a cloramfenicolului în supozitoare 755

REFERATE

SUMARELE REVISTEI PE ANUL 1962

INDEX ALFABETIC DE AUTORI

A

Abrudan I. 47
Albulescu Doina 613
Alieev P. K. 449
Andrei I. 355
Ajtay M. 559
Antonescu V. 213
Apostol Marie-Jeane 391
Apreotesei C. 175, 321
Arieşan M. 385, 531
Arieşan V. 429
Armăşescu L. 347, 263

B

Baloescu C. 257
Baltazar Rodica 673
Baltă Elena 613
Ban I. 235
Ban Petra 463
Beaca Marieta 149
Bedeleanu D. 129
Beral H. 65
Bercuş C. 177
Berczi I. 651
Birtler Edith 1
Blazsek A. 525
Borş Gh. 263, 353
Bratu Viorica 87, 169, 229
Brăileanu Cl. 667
Bratu Doina 673
Bugrariu O. 272
Buzduch Eva 107, 419

C

Ceauşescu D. 543
Chiriţă C. 203
Chirilă Cornelia 613
Ciocănelea V. 235, 257, 272
Ciogolea Gh. 331, 452
Ciulei I. 277
Cociaşu S. A. 27
Cojocaru Z. 429
Coloman K. 361
Contz O. 159, 403, 737
Constantinescu A. 477
Constantinescu C. 305, 717
Constantinescu T. 491
Constantinescu D. 587
Constantinescu Margareta 587
Constantinescu E. 277, 613
Copolovici S. 513
Coşoveanu 299
Cristea S. 483
Cuciureanu Elena 551

D

Daianu Gh. 107, 419
Danciu Felicia 429
Demetrescu Cătălina 99, 165
Demetrescu Elena 65
Dimitriu Maria Agnes 93
Diniu Elena 513
Dincă Dorina 463
Dobrescu D. 87, 229

E

Enăchescu Elena 513

F

Farkaş A. 47, 53
Farkaş M. 419
Feszt Gh. 651
Fica Cornelia 149, 667
Filipaş V. 235, 272
Fischer Sara 419
Frăţilă Georgeta 419
Fruchter J. 283
Fülop L. 525

G

Gagiu M. 471
Galea V. 385, 471, 531, 625
Gane P. 87, 169
Gaşmet Ana 35, 605
Georgesi V. 47, 51, 289
Georgescu Elena 463
Georgescu Maria 613
Georgescu Ivona 673
Gherculescu D. 667
Gheorghiu P. 87, 169, 219
Gheorghiu Marcela 159, 341, 403, 737

Grigorescu E. 353, 483, 587
Grigorescu Elena 657

H

Hociug Jana 35, 605
Horvath T. 555

I

Ioachimescu Elena 247, 425
Ioanid N. 347, 263
Ionescu Rodica 35
Ionescu-Stoian P. 65, 335, 463
Ionescu Georgeta 257
Ionescu V. 425
Ionică Verona 613, 683
Ionescu Elena 673
Iuracek Al. 159, 403
Izsak 565

K

Kun I. 429

L

Labud A. 1
Lê Quang Toan 19
Lorenţ Letiţia 149
Lupea V. 239
Lupuţiu Georgeta 531

M

Modgearu M. 555
Manuchian M. 87, 225
Manolescu E. 87, 99, 169, 219
Marcu C. 87, 229
Mathe-Stzabo M. 47
Mavrodin Al. 203
Maxinescu N. 657
Matei Al. 673
Mărăşoiu Gh. 577
Mincef Gh. 513
Minzer Leonie 535
Mihăilescu Florica 683
Mîndreci Viorica 513
Moisescu Ştefan 213
Moldovan A. 641
Molin V. 177
Monciu D. 355, 291
Morait Aurora 203
Morait Gh. 331, 257, 457
Motocescu Raisa 149
Murgu N. 27

N

Nan A. 367
Nicola Maria 483
Nicolae Felicia 483
Nicolaescu Veturia 483
Nicoara Nirvana 457
Nuţu V. 483
Naguyen-Hun-Bîy 331

O

Oeriu S. 93
Opari A. 391
Oţeleanu D. 203
Oţeleanu Rodica 587

P

Pandele A. 667
Pavel E. 673
Petroniu Laurenţia 257
Pîslăraşu Nadejda 149, 409
Pîslăraşu C. 409
Platon Fl. 247
Pitea M. 429
Preda N. 471, 625
Pop M. 47
Popa A. 169, 219, 229
Popa I. 1, 347, 263, 399, 745
Popescu A. 47, 51, 289
Popescu C. 149, 409, 667
Popescu Domnica 491, 627
Popescu Em. 219, 229
Popescu Ileana 513
Popescu Ioana 673
Popescu Margareta 35, 605, 705
Popovici V. 193, 497, 751, 755
Popovici A. 272
Popovici N. 477
Precup S. 235
Prodescu Maria 551, 555
Puşcă V. 27
Puşcaru E. 35

R

Racz G. 651
Racz Kotilla Elisabeta 651
Rău Constanţa 391
Rednic Elena 243
Retezeanu Maria 304, 587, 717
Repta Maria 645
Rîndaşu Georgeta 535
Roşu Elena 272
Rub Saidac A. 272

S

Săndulescu C. 111
Savopol E. 463, 619, 673
Scînteie Vera 41, 283
Schneider R. 47, 50
Schweiger A. 193, 497 751, 755
Schwartz Ritta 169, 229
Serper Ana 35 (605) 705
Sisman S. 41
Sommer Lia 535
Solomon-Ionescu Irina 551, 555, 627

Spech Gh. 139
Spitzer A. 193, 497 751, 755
Stoicovici Brodişteanu Laura 77
Stănescu Maria 277
Stănescu V. 149, 667
Stroescu V. 99, 169, 219, 229
Stan T. 263, 347, 477, 745
Stănculescu V. 471, 625
Szanto A. 47, 50
Szekeryes 47, 51, 289
Surtea E. 47, 53

T

Tarpo Elena 341, 737
Teodorescu N. 257, 457
Teodosiu M. 321
Teitel A. 93, 169, 219
Tefas D. 19
Tudor M. 257
Tuchel N. 213

U

Uricaru T. 355

V

Vanghelovici M. 99, 169, 219
Vasiliev R. 41, 283
Vasilescu Iulia 673
Voicu A. 399
Velescu Gh. 297
Vitec Natalia 683
Vinţi I. 235

Z

Zot a V. 35, 203, 605, 705
Zubcov Dumitra 149
Zitti R. 425

W

Weinrich E. 47

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1983

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ

В. Зотта, Ана Сернер, Маргарета Попеску — Медикаменты, угнетающие моноаминооксидазу . . . 705

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мария Ретезяну, К. Константинеску — К вопросу изучения весового колебания растительных лекарственных средств в результате хранения . . . 717

Елена Тарпо, О. Конц, Марчела Георгиу — К вопросу дозировки фуранохромонов во фруктах *Ammi Visnaga* L. . . . 737

ТЕХНИКА И РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТРУДА

И. Попа, Т. Стан — Применение *P*-гидроксиазобензенсульфонамида в качестве эталона для количественного определения окисей азота и нитритов 745

А. Шпицер, А. Швайгер, В. Попович — Количественное определение щелочных порошков . . . 751

А. Швайгер, А. Шпицер, В. Попович — Волюметрическое определение хлорамфеникола в свечах . . . 755

РЕФЕРАТЫ

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА „Farmacia" ЗА 1962 ГОД

SOMMAIRE

Pag.

REVUE GÉNÉRALE

V. Zotta, Ana Serper, Margareta Popesco — Médicaments inhibiteurs de la monoaminoxydase. . 705

TRAVAUX ORIGINAUX. RECHERCHES

Maria Retezeanu, C. Constantinesco — Contributions à l'étude des variations du poids des drogues végétales par leur conservation . . . 717

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — Contributions à l'étude du dosage des furanochromones des fruits d'Ammi visnaga L . . . 737

TECHNIQUE ET RATIONALISATION DU TRAVAIL

I. Popa, T. Stan — L'utilisation de la P-hydroxy-azobenzènesulfonamide comme étalon pour la détermination quantitative des oxydes d'azote et des nitrites . . . 745

A. Spitzer, A. Schweiger, V. Popovici — Une méthode de détermination quantitative des poudres alcalines . . . 751

A. Schweiger, A. Spitzer, V. Popovici — Le dosage volumétrique du chloramphénicol dans les suppositoires . . . 755

RAPPORTS

Les sommaires de la revue pour l'année 1962

V

FARMACIA Nr. 12/1962

SUMAR

REFERATE GENERALE

Pag.

Dr. **V. Zotta**, farm. **Ana Serper**, farm. **Margareta Popescu** — Medicamente inhibitoare ale monoaminoxidazei 705

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Farm. **Maria Retezeanu**, farm. **Corneliu Constantinescu** — Contribuţii la studiul variaţiilor în greutate ale drogurilor vegetale prin conservare 717

Farm. **Elena Tarpo**, farm. ing. **O. Contz**, farm. **Marcela Gheorghiu** — Contribuţii la studiul dozării furanocromonelor din fructele de *Ammi visnaga* L. 737

TEHNICĂ, RAŢIONALIZAREA MUNCII

Dr. **I. Popa**, farm. **T. Stan** — Folosirea P-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru determinarea cantitativă a oxizilor de azot şi a azotiţilor 745

Farm. **A. Spitzer**, farm. **A. Schweiger**, farm. ing. **V. Popovici** — Determinarea cantitativă pentru pulberi alcaline 751

Farm. **A. Schweiger**, farm. **A. Spitzer**, farm. ing. **V. Popovici** — Dozarea volumetrică a cloramfenicolului în supozitoare 755

REFERATE

SUMARELE REVISTEI FARMACIA PE ANUL 1962

I. P. 2 c. 4801

Lei 6